Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*

José Mensa[1]
Alex Soriano[1]
Pedro Llinares[2]
José Barberán[3]
Miguel Montejo[4]
Miguel Salavert[5]
Luís Alvarez-Rocha[2]
Emilio Maseda[6]
Alfonso Moreno[7]
Juan Pasquau[8]
Joaquín Gómez[9]
Jorge Parra[10]
Javier Candel[11]
José Ramón Azanza[12]
José Elías García[13]
Francesc Marco[1]
Dolores Soy[1]
Santiago Grau[14]
Javier Arias[11]
Jesus Fortún[15]
Cesar Aristides de Alarcón[16]
Juan Picazo[11]
Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
GTIPO-Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación

[1]Hospital Clinic, Barcelona
[2]Complejo Hospitalario de La Coruña
[3]Hospital Universitario Montepríncipe, Madrid
[4]Hospital de Cruces, Bilbao
[5]Hospital La Fe, Valencia
[6]Hospital La Paz, Madrid
[7]Hospital Central de Asturias, Oviedo
[8]Hospital Virgen de Las Nieves, Granada
[9]Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia
[10]Hospital Clínico San Cecilio, Granada
[11]Hospital Clínico San Carlos, Madrid
[12]Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona
[13]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca
[14]Hospital Del Mar, Barcelona
[15]Hospital Ramón y Cajal, Madrid
[16]Hospital Virgen del Rocio, Sevilla

INTRODUCCIÓN

La creciente tasa de resistencia de *Staphylococcus aureus* a meticilina (SARM) observada en la década de los años 90, generó importantes lineas de estudio de nuevos antibióticos. Fruto de esta investigación han sido los principales antibióticos comercializados en los últimos 10 años (linezolid, daptomicina, tigeciclina, ceftarolina en EEUU) o analizados por la Food and Drug Administration (FDA), durante el mismo periodo de tiempo, para su posible inclusión en terapéutica (ceftobiprole, telavancina, iclaprim, dalbavancina, oritavancina). Los ensayos clínicos en fase III proporcionaron una amplia experiencia clínica en el tratamiento de la infección por SARM y justificaron la publicación, por parte de varias Sociedades Médicas[1-6], de guías/consensos para el tratamiento de esta infección. La infección por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) no ha sido motivo de revisión, porque se ha considerado que los antibióticos betalactámicos y en especial las penicilinas isoxazólicas, son el tratamiento de elección en pacientes sin alergia anafiláctica a la penicilina. Sin embargo, los avances en el conocimiento de la patogenia de la infección estafilocócica y en el tratamiento de biopelículas, junto con la experiencia clínica obtenida en los últimos años con el empleo de linezolid, daptomicina o asociaciones de rifampicina o fosfomicina con otros antibióticos, sugieren que, en algunas indicaciones el betalactámico no es necesariamente la mejor opción terapéutica, o al menos no lo es empleado en monoterapia.

S. aureus es, probablemente, el más versátil de los microorganismos patógenos. Puede producir enfermedad por toxinas o superantígenos, invadir cualquier órgano o tejido y originar supuración, necrosis tisular, trombosis vascular y bacteriemia. Es el microorganismo con mayor capacidad de originar metástasis por vía hematógena. Puede crecer en el citoplasma celular, formar biopelículas y originar bacteriemia persistente o infección crónica o permanecer quiescente y reactivarse meses o años más tarde. Coloniza determinadas áreas de la piel y las mucosas, desde donde causa reinfecciones, contamina el entorno y se extiende a otros pacientes. Por otro lado, si la densidad de población bacteriana en el foco infeccioso es elevada, *S. aureus* puede hacerse resistente a la mayoría de antibióticos empleados en monoterapia.

Correspondencia:
José Mensa
Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona
C/Villarroel 170,
08036 Barcelona
E-mail:jmensa@clinic.ub.es

La actividad de un antibiótico sobre población planctónica, determinada *in vitro* mediante la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI), no se corresponde necesariamente con la capacidad de éste antibiótico para evitar la producción de toxinas, eliminar la población bacteriana intracelular, eliminar la población en el seno de biopelículas y la que coloniza las fosas nasales, o evitar la selección de mutantes resistentes. Por todo ello, la elección del antimicrobiano más apropiado para tratamiento de la infección producida por *S. aureus,* no puede basarse solo en el patrón de sensibilidad de la cepa y la localización de la infección, principios que rigen la elección del antibiótico en infecciones producidas por la mayoría de microorganismos.

En el tratamiento de la infección estafilocócica grave (meningitis, endocarditis sobre válvula protésica) el riesgo de aparición de complicaciones y la mortalidad son elevados con las pautas de tratamiento clásicas. Falta experiencia clínica con el empleo de los nuevos antibióticos y, sobre todo, falta experiencia con el empleo de asociaciones de antibióticos potencialmente sinérgicas. En tanto no se disponga de más datos, en aquellas situaciones clínicas que conllevan una elevada tasa de mortalidad, es razonable considerar la elección de antibióticos o asociaciones de antibióticos, cuya actividad se ha demostrado *in vitro* o en modelos de infección en el animal y se conoce tanto su capacidad de alcanzar el foco infeccioso como el parámetro farmacodinámico asociado a una eficacia óptima y la forma de minimizar el riesgo de selección de mutantes resistentes. Por estas razones, hemos considerado oportuno, enfocar el problema de la elección del tratamiento antibiótico más apropiado frente a la infección por *S. aureus*, partiendo de un análisis detallado de los antibióticos que tienen actividad antiestafilocócica, con independencia de la sensibilidad de la cepa a meticilina.

Para cada uno de los antibióticos activos frente a *S. aureus* se han analizado los siguientes aspectos: **a) aspectos microbiológicos**: incluyendo la actividad intrínseca (CMI) frente a cepas de SASM y de SARM, el porcentaje de cepas actualmente sensibles, la actividad en diferentes condiciones de pH, anaerobiosis, crecimiento intracelular o en el seno de biopelículas, el efecto sobre la producción de toxinas, los mecanismos de resistencia, la concentración que previene la selección de mutantes resistentes (CPM) y el resultado de posibles asociaciones con otros antimicrobianos. **b) aspectos de farmacocinética y farmacodinámica**: incluyendo recomendaciones sobre la dosis y las formas de administración iv (intermitente o continua), revisión del parámetro farmacodinámico asociado a eficacia óptima y de los efectos secundarios más relevantes, y **c) experiencia clínica** publicada en estudios retrospectivos y en los ensayos prospectivos, aleatorizados realizados en fase III, que permitieron la comercialización de los nuevos antibióticos activos frente a SARM. Al final de la descripción de cada antibiótico o familia de antibióticos, se resumen los puntos considerados más importantes y se establece una serie de indicaciones y recomendaciones de empleo en el tratamiento de la infección estafilocócica

En el tratamiento de toda infección por *S. aureus* debe considerarse en primer lugar, el drenaje de cualquier colección supurada (absceso o empiema), el desbridamiento del tejido necrótico (celulitis, fascitis) y la retirada del material extraño (catéter, derivación ventricular, neuroestimulador, material protésico o de osteosíntesis), con objeto de reducir la carga bacteriana para disminuir el riesgo de desarrollo de resistencia y acortar la duración del tratamiento antibiótico.

La precocidad en el inicio de un tratamiento antimicrobiano eficaz es un factor pronóstico importante en toda infección grave y lo es especialmente en la infección estafilocócica[7-9]. Si la infección cursa con criterios de sepsis grave o con una carga bacteriana potencialmente elevada, el tratamiento debe realizarse con dosis de un antibiótico o asociaciones de antibióticos, que alcancen la concentración sérica óptima desde la primera administración. Para conseguirlo, hay que tener en cuenta la conveniencia de emplear una dosis inicial de carga, cuando la semivida de eliminación del antibiótico sea prolongada (independientemente de la función renal), ha de valorarse el efecto sobre la concentración sérica del posible aumento del volumen de distribución y, en pautas de tratamiento empírico, deben elegirse antibióticos que ofrezcan actividad frente a más del 95% de cepas de SARM, si éste es prevalente en el medio y la infección es de gravedad moderada o alta.

Con frecuencia, la información que puede aportar el laboratorio de Microbiología es imprescindible para optimizar la eficacia del tratamiento antibiótico de la infección estafilocócica grave. En ocasiones, la determinación de la CMI debe complementarse con el estudio de la posible existencia de resistencia heterogénea, del fenómeno de tolerancia o de un efecto inóculo, entre otros.

Al final del documento se resume, en varias tablas, la información respecto a los antibióticos recomendados para el tratamiento de la infección estafilocócica, según la localización del foco y la sensibilidad de la cepa a meticilina (tabla 1), la dosis y forma de administración de los antibióticos recomendados (tabla 2) y el resultado (sinergia, indiferencia o antagonismo) *in vitro* e *in vivo* de la asociación de diferentes antibióticos activos frente a *S. aureus* (tabla 3).

BETALACTÁMICOS

Actividad frente a *S. aureus*

Más del 90% de aislados de *S. aureus* producen betalactamasas que inactivan a la penicilina. En el 10% de cepas restantes, la CMI de penicilina es ≤ 0,06 mg/L. Los betalactámicos que tienen mayor actividad intrínseca frente a las cepas productoras de betalactamasas son: las penicilinas resistentes a penicilinasas (meticilina, nafcilina y penicilinas isoxazólicas), las asociaciones de una penicilina con un inhibidor de betalactamasas, las cefalosporinas (especialmente las de primera generación) y los carbapenems.

Nafcilina y las penicilinas isoxazólicas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina) son entre 4 y 8 veces más activas que meticilina. La CMI_{90} de oxacilina, cloxacilina y flucloxacilina es de 0,5 mg/L. Dicloxacilina es algo más activa. Sin embargo, el porcentaje de fármaco unido a proteínas es mayor y la actividad *in vivo* de las cuatro penicilinas isoxazólicas resulta equivalente[10]. Se consideran sensibles a oxacilina las cepas de *S. aureus* con CMI ≤ 2 mg/L y resistentes a partir de una CMI ≥ 4 mg/L. En las cepas sensibles a cloxacilina, los valores de CMI_{90} de amoxicilina-clavulánico y de piperacilina-tazobactam son, respectivamente, de 1 y 2 mg/L.

Entre las cefalosporinas parenterales, clasificadas en orden de actividad decreciente frente a SASM, se incluyen: cefazolina y cefuroxima con CMI_{90} de 2 mg/L, cefotaxima, ceftriaxona y cefepima CMI_{90} de 4 mg/L, cefoxitina y cefonicid CMI_{90} 8 mg/L y ceftazidima CMI_{90} 16 mg/L. Las cefalosporinas orales tienen los siguientes valores de CMI_{90}: cefditoren 1 mg/L, cefadroxilo, cefalexina y cefaclor 4 mg/L y cefixima y ceftibuteno 32 mg/L. La actividad de todas las cefalosporinas es inferior a la de las penicilinas resistentes a penicilinasas. Este hecho se traduce en la obtención de títulos de poder bactericida del suero sensiblemente inferiores a los alcanzados con la administración de dosis similares de una penicilina[11]. Los carbapenems son los betalactámicos que tienen mayor actividad intrínseca frente a SASM. La CMI_{90} de imipenem es de 0,03 mg/L, la de doripenem 0,06 mg/L y la de meropenem y ertapenem de 0,12 mg/L.

Las betalactamasas de *S. aureus* suelen ser de origen plasmídico. Pertenecen a la clase molecular A de Ambler y permanecen unidas a la superficie de la bacteria. Si la población bacteriana es elevada puede inactivarse una cantidad importante de antibiótico. La velocidad de hidrólisis de las cefalosporinas es muy baja, pero su afinidad por la enzima, particularmente en el caso de cefazolina, es relativamente alta[12]. Mediante técnicas serológicas se han identificado 4 subtipos de betalactamasas en S. *aureus* designadas con las letras A, B, C y D. Las betalactamasas de tipo A y C son las más comunes[13]. La capacidad de hidrolizar cefazolina es más específica de la betalactamasa de tipo A y las cepas productoras de este tipo de betalactamasa pueden inactivar a cefazolina de forma significativa, si el inóculo bacteriano es elevado[13-15] como ocurre en la endocarditis. En cambio, la enzima de tipo C es más activa frente a cefalexina[16] y cefamandol y es 10 veces menos sensible que la de tipo A a la inhibición por tazobactam y clavulánico. Meticilina y nafcilina son los betalactámicos más resistentes a la hidrólisis por betalactamasas de *S aureus*, les siguen en orden decreciente de resistencia a la inactivación, cloxacilina, cefuroxima, ceftriaxona, cefalotina, cefalexina y en último lugar cefazolina[16-20]. La importancia del efecto inóculo es proporcional a la sensibilidad a la hidrólisis por las betalactamasas[17,21]. Si el inóculo es elevado, la CMI de cefazolina puede aumentar más de 32 veces[21]. De hecho, la densidad de población bacteriana elevada ($\geq 10^{7-8}$UFC/mL) influye negativamente en la actividad de la mayoría de betalactámicos. La CMI aumenta ligeramente y la actividad batericida se enlentece, porque el microorganismo evoluciona hacia el estadío de crecimiento estacionario en el que la tasa de multiplicación decrece considerablemente, al mismo tiempo que disminuye la expresión de las PBP 1 y 4[22-24].

La resistencia a meticilina suele ser cruzada con todos los antibióticos betalactámicos actualmente disponibles. La expresión puede ser heterogénea u homogénea. Las cepas con expresión heterogénea se caracterizan porque en las pruebas de sensibilidad realizadas con los métodos convencionales, una pequeña proporción de la población (igual o inferior al 0,1%) sobrevive en concentraciones de oxacilina superiores a 10 mg/L, mientras que la mayor parte de la población muere con concentraciones de 1-5 mg/L[25,26]. La frecuencia con la que surgen los subclones altamente resistentes es reproducible y específica de cada cepa y generalmente se sitúa claramente por encima de la tasa de mutación espontánea (pero no se trata de un fenotipo hipermutador). Una vez se ha seleccionado un nivel de resistencia elevado esta permanece[27]. La detección de la resistencia heterogénea puede facilitarse con los siguientes procedimientos: incubando el cultivo a 30ºC, alargando el periodo de incubación más de 24 horas, suplementando el medio con un 5% de cloruro sódico, disminuyendo el pH o empleando un inóculo elevado. La causa de la resistencia a meticilina es la adquisición del gen *mecA,* que codifica una PBP2 adicional denominada PBP2a. La PBP2a tiene escasa afinidad por el betalactámico y, en su presencia, sustituye a la PBP2 original en la función de transpeptidación para la síntesis de peptidoglucano. La PBP2 sigue participando en la transglicosilación.

El gen *mecA,* forma parte de un elemento genético móvil, transferible horizontalmente, conocido como casete cromosómico estafilocócico (SCCmec). A pesar de su potencial movilidad la presencia de *mecA* está restringida a unos pocos clones. Se han identificado varios tipos de SCCmec que difieren en tamaño y composición genética. Se conocen como SCC-mec I-XI. Los tipos I, IV y V solo contienen genes de resistencia para meticilina, mientras que los tipos II y III contienen además plásmidos y transposones que codifican resistencia a múltiples antibióticos. La producción de PBP2a está regulada por un sistema de señalización de dos componentes (similar al que regula la síntesis de penicilinasas), constituido por un factor represor (proteína MecI) unido al DNA y una proteína transmembrana (MecR1) que actúa como sensor en la superficie del microorganismo. MecR1 reconoce la presencia del betalactámico en el medio y, a través de su dominio citoplasmático, ejerce una acción proteolítica sobre MecI. Al desaparecer el efecto represor de MecI, el gen *mecA* se expresa y codifica la PBP2a[28,29]. La aparición de la PBP2a se demora varias horas, a diferencia de lo que se observa en el proceso de síntesis de betalactamasas en el que, por un mecanismo similar, la transcripción se produce en cuestión de minutos[30]. El gen *mecA* y sus elementos reguladores constituyen el denominado complejo *mec*. La evolución ha originado cepas que expresan la PBP2a constitutivamente (complejo *mec* de clases B y C) y cepas que lo expresan solo bajo la inducción por un betalactámico (complejo *mec* de clase A)[31]. Cefoxitina es un marcador de la presencia del gen *mecA* porque es un inductor del sistema de regulación de *mecA* más potente que las penicilinas. En presencia de un disco de cefoxitina de 30 µg mejora la expresión del gen y puede detectarse la resistencia, especialmente en cepas heterorresistentes. En la práctica, la resistencia a meticilina se reconoce mediante cultivo en medios cromogénicos, la identificación de la PBP2a, con una prueba de aglutinación del látex (partículas de látex recubiertas de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a la PBP2a) o la identificación del gen *mecA* con técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. La sensibilidad y especificidad de ambas pruebas se acercan del 95%.

El SCCmec de tipo XI contiene el gen $mecA_{LGA251}$. Este gen tiene un 70% de homología con el ADN del gen *mecA* y no se reconoce con las pruebas de aglutinación o las de amplificación de ácidos nucleicos empleadas habitualmente[32a-32c]. Se ha propuesto denominarlo *mecC*[33].

No todos los clones que poseen el gen *mecA* son resistentes a meticilina. El grado de resistencia en una población de SARM depende de la eficiencia en la producción de PBP2a que se halla

modulada por varios factores cromosómicos[34]. Las enzimas Fem (factor esencial para la resistencia a meticilina) probablemente intervienen en la síntesis de precursores del peptidoglucano y su actividad parece ser crítica, además de la presencia de *mecA,* en la expresión de la resistencia homogénea a oxacilina. La reducción de la actividad de algunos genes *fem* conduce a la disminución de la resistencia a meticilina[35]. Algunas de estas cepas pueden responder al tratamiento con una penicilina isoxazólica[36-39].

La presencia del gen *mecA* no es el único determinante de la resistencia a penicilina Se han observado cepas de SARM comunitario que han perdido la PBP4 y muestran una reducción de la sensibilidad a cloxacilina de 16 hasta veces[40].

Los betalactámicos mantienen la actividad a un pH de 5[41]. De hecho, SARM puede recuperar parcialmente la sensibilidad a cloxacilina cuando crece en un medio con pH de 5,5 como el observado en el interior de los fagolisosomas[42,43]. El pH ácido origina un cambio en la estructura tridimensional de la PBP2a que afecta a su centro catalítico y aumenta la afinidad por el betalactámico. El resultado es la recuperación parcial de la sensibilidad que se traduce en un efecto bacteriostático de importancia variable según el batalactámico, la concentración y el tiempo de exposición[44].

Se han observado cepas de *S. aureus* tolerantes a la meticilina por déficit de enzimas autolíticos de la pared bacteriana. Estudios realizados en modelos de endocarditis estafilocócica en ratas, indican que el fenómeno de tolerancia a los betalactámicos puede influir en la respuesta al tratamiento. La infección causada por cepas tolerantes responde mejor a la asociación de cloxacilina con gentamicina que a cloxacilina sola[45].

Algunas cepas de *S. aureus* muestran cierta pérdida de sensibilidad a oxacilina (CMI de 2-8 mg/L) y no poseen el gen *mecA* (sensibles a cefoxitina). Se identifican con el acrónimo BORSA (bordeline oxacillin-resistant *S. aureus*). La resistencia puede deberse a la hiperproducción de betalactamasas[46] o a cambios de las PBP1, 2 o 4 (hiperproducción o mutaciones en el dominio transpeptidasa). Oxacilina puede fracasar en la erradicación de estas cepas[47].

Las variantes de colonia pequeña (SCV) de *S. aureus*, suelen ser menos sensibles a los betalactámicos que el fenotipo normal[48,49], especialmente cuando crecen en el medio intracelular[50,51]. La asociación con rifampicina aumenta significativamente la actividad de oxacilina frente SCV intracelulares[52]. La actividad de los betalactámicos sobre microorganismos sésiles es muy limitada[53-55].

A concentraciones subinhibitorias, las penicilinas estables frente a betalactamasas de *S. aureus,* pueden inducir la síntesis bacteriana de varias toxinas, incluyendo la TSST-1, la enterotoxina estafilocócica B[23] y la leucocidina de Panton-Valentine (LPV)[23,56,57]. Es posible que un efecto similar ocurra *in vivo* en casos de fascitis o neumonía necrosante originadas por cepas productoras de LPV. La baja concentración de antibiótico en áreas mal perfundidas o en el tejido necrótico, puede incrementar la producción de LPV[58,59]. Los antibióticos betalactámicos pueden inducir la expresión del gen *hla* que codifica la toxina alfa de *S. aureus*. La inducción puede producirse incluso en cepas de SARM[60].

La asociación de un betalactámico con un aminoglucósido suele resultar sinérgica frente a SASM en términos de reducción de la CMI del betalactámico, incremento de la velocidad de eliminación bacteriana[61,62] o disminución del efecto inóculo[24]. Las asociaciones de un betalactámico con fosfomicina[63-68,69], cicloserina[63,69], o daptomicina[70-72], son generalmente sinérgicas o aditivas frente a SARM. Cefoxitina es sinérgica con penicilinas isoxazólicas frente a cepas de SARM comunitario que han perdido la PBP4[40]. El resultado de la asociación de un betalactámico con vancomicina es menos predecible. La asociación es indiferente frente a SASM[73] y puede resultar sinérgica *in vitro* frente a cepas de SARM[74-82] pero se han descrito algunos aislados que, en presencia del betalactámico, experimentan una disminución de sensibilidad a vancomicina[83-87]. Se ha observado que la asociación de un betalactámico con vancomicina puede acelerar la desaparición de vancomicina del medio, permitiendo de nuevo el crecimiento precoz de la cepa de SARM[85]. Posiblemente el betalactámico estimula la producción de fragmentos de péptidoglucano libres que atrapan a la vancomicina. Frente a cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (VISA) la asociación de un betalactámico con vancomicina es antagónica cuando la prueba se realiza en un medio con ClNa al 4%, se emplea un inóculo de 10^7UFC/mL y se incuba durante 48h, para facilitar la expresión de la resistencia[88]. Los autores del estudio desaconsejan el empleo de esta asociación para tratamiento de la infección por cepas VISA. Frente a cepas de SARM resistentes a vancomicina por presencia del gen *vanA,* la asociación de oxacilina con vancomicina es sinérgica. En un estudio, la CIM de vancomicina, en presencia de oxacilina, pasó de >256 mg/L a <1 mg/L y, en un modelo de endocarditis estafilocócica en conejos producida por la misma cepa, la asociación resultó claramente sinérgica[89]. La misma actividad sinérgica se obtuvo mediante el estudio de curvas de letalidad, realizado con 4 aislados clínicos de SARM con el gen *vanA*[90]. *In vitro*, la exposición de cepas de SARM a imipenem puede seleccionar mutantes con sensibilidad reducida a vancomicina[86]. La asociación de un betalactámico con rifampicina, *in vitro* es con frecuencia antagónica o indiferente[91-97].

Parámetros de farmacocinética y farmacodinamia. Efectos adversos

La siguiente descripción se limita a los aspectos farmacocinéticos de mayor relevancia clínica de los betalactámicos que habitualmente se emplean en el tratamiento de la infección estafilocócica por vía iv: cloxacilina y cefazolina. Entre las posibles alternativas de tratamiento por vía oral se revisan brevemente cefalexina y cefadroxilo por los motivos que se comentan más adelante.

La semivida de eliminación de cloxacilina es de unos 30 minutos, por lo que el intervalo de administración no debería ser superior a 4h, especialmente en casos de infección sistémica o grave. En pacientes con fibrosis quística el aclaramiento plasmático es hasta 3 veces más rápido que en la persona sana. La fijación proteica es del 94%. En condiciones normales, la albúmina se satura a una concentración sérica de cloxacilina de 200 mg/L y a partir de este punto, aumenta la fracción de antibiótico libre. Con la administración de 500 mg de cloxacilina por vía oral o de 1g iv, se obtiene un pico sérico de 8 y 80 mg/L respectivamente. La biodisponibilidad oral de cloxacilina es del 50-75%. En pacientes críticos y/o con hipoalbuminemia importante, la concentración en el valle,

a las 4 h de la administración de 2g/iv, puede ser inferior a 1mg/L[98]. La administración de 12 g en infusión contínua en un paciente de 60 kg de peso consigue una concentración sérica sostenida en torno a 40 mg/L. La penetración de cloxacilina en el globo ocular y en el LCR es escasa e impredecible[99], especialmente en ausencia de inflamación ocular o meningea. Cloxacilina se elimina en un 80% a través de la orina por filtración glomerular y secreción tubular, el 20% en forma de metabolitos. El 10% se elimina por vía biliar. En pacientes con insuficiencia renal avanzada la semivida de eliminación aumenta moderadamente hasta 1-3 h. No es necesario modificar la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática, salvo si coexisten ambas. Cloxacilina no se elimina de forma significativa por hemodiálisis y no se requieren ajustes de dosis[100].

Cefazolina tiene una semivida de eliminación de 1,8 horas y una fijación proteica del 80%. Con una dosis de 1g administrado por vía iv se alcanza un pico sérico de 180 mg/L. En un paciente de 60 kg de peso y función renal normal, la administración de 6 g/día de cefazolina, en infusión continua, consigue una concentración sérica sostenida de 60 mg/L[101]. Apenas penetra en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de inflamación meníngea. No se metaboliza y se elimina por la orina, principalmente por filtración glomerular. Con un filtrado glomerular entre 10 y 50 ml/min la dosis debe reducirse a la mitad. La concentración biliar tras de la administración de 1 g iv es de 25 mg/L. Cefazolina se elimina con la hemodiálisis. Se recomienda la administración de 1g después de cada sesión[102].

Cefalexina y cefadroxilo, administradas por vía oral, tienen una biodisponibilidad superior al 90%. Con una dosis de 500 y 1000 mg de cefalexina se obtiene una concentración sérica pico de 18 y 36 mg/L, respectivamente[103]. Las mismas dosis de cefadroxilo generan un pico de 16 y 30 mg/L. La fijación proteica es inferior al 20% y la semivida de eliminación es de 0,9 h en el caso de cefalexina y 1,2 h para cefadroxilo. La alta biodisponibilidad permite el empleo de dosis elevadas, con menor efecto sobre la microbiota intestinal que el producido por amoxicilina-clavulánico, axetil-cefuroxima o cefditorén. Para el tratamiento de la infección estafilocócica de gravedad leve o moderada pueden emplearse dosis de 500 mg/6h o, preferiblemente de 1 g/6-8h.

La difusión de los antibióticos betalactámicos al citoplasma celular es limitada, debido a su carácter hidrofílico[104].

El empleo de un betalactámico, especialmente de una penicilina, a dosis altas durante más de 2 semanas puede originar neutropenia[105,106]. La complicación revierte al retirar el tratamiento pero puede reaparecer con el empleo de otro betalactámico[106].

Los betalactámicos alcanzan su máxima actividad bactericida a concentraciones en torno a 4-5 veces el valor de la CMI[107]. La eficacia del tratamiento con un betalactámico se relaciona con el tiempo que la concentración de antibiótico libre (no unido a proteínas) permanece por encima de la CMI (fT>CMI) entre dos dosis consecutivas. En caso de infección por *S. aureus* la eficacia del tratamiento con un carbapenem es óptima a partir de valores de fT>CMI del 40% del intervalo entre dosis. Para alcanzar la misma eficacia con las penicilinas se requieren valores de fT>CMI del 50% y con las cefalosporinas del 60%[108]. Las diferencias de fT>CMI entre las distintas familias de betalactámicos reflejan, probablemente, la velocidad de destrucción bacteriana, que es más rápida con los carbapenems y más lenta con las cefalosporinas. Los valores de fT>CMI necesarios para obtener una eficacia óptima en el tratamiento de la infección estafilocócica son menores que los requeridos en la infección por bacilos gramnegativos o por estreptococos. La diferencia obedece al efecto postantibiótico que se observa casi exclusivamente frente a estafilococos, tras la exposición al betalactámico. Un estudio en el que se analizó la evolución de los pacientes con bacteriemia por SASM bajo tratamiento con una penicilina isoxazólica, mostró una mortalidad significativamente mayor cuando la dosis de la penicilina era inferior a 4 g/día[109]. En pacientes con endocarditis por SASM, la administración de cloxacilina en infusión continua obtuvo una tasa de curación microbiológica, significativamente superior a la alcanzada con la administración de la misma dosis de forma intermitente[110]. La probabilidad de curación de la endocarditis y la osteomielitis se ha relacionado con la obtención de un poder bactericida del suero en el valle ≥1/8, hecho que pone de manifiesto la conveniencia de mantener la concentración del antibiótico 4 o 5 veces por encima de la CMI durante todo el intervalo entre dosis. Estudios realizados en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos muestran que con la dosis de 2 g/4h de una penicilina isoxazólica (flucloxacilina), el valle a menudo es inferior a 4 veces el valor de la CMI[98,111]. El riesgo de infradosificación es mayor en pacientes que llevan drenajes quirúrgicos[111] y menor si la misma dosis se administra en infusión continua o el filtrado glomerular es inferior a 60 mL/min[112].

En determinadas situaciones, para alcanzar tasas de curación clínica y microbiológica óptimas con el empleo de un betalactámico, es necesario obtener una concentración de antibiótico libre en suero 4-5 veces superior a la CMI, durante el 100% del intervalo entre dosis consecutivas. Se incluyen en esta recomendación: (i) las infecciones que cursan con una carga de microorganismos elevada, como es el caso de la endocarditis, la neumonía y la osteomielitis, en las que parte de la población bacteriana puede hallarse en fase de crecimiento estacionario, (ii) las infecciones en pacientes con neutropénia o cualquier otro tipo de inmunodepresión importante, (iii) las infecciones del SNC, y (iv) toda infección estafilocócica que curse con criterios de sepsis grave[113,114].

Experiencia en el tratamiento de la infección por *S. aureus*

Experiencia en modelos de infección en animales. Los modelos experimentales de endocarditis por *S. aureus* en conejos, indican que las cefalosporinas parenterales de primera generación, y en particular cefazolina, son menos eficaces que las penicilinas resistentes a las penicilinasas (nafcilina y meticilina) en términos de rapidez de disminución de la población bacteriana de las vegetaciones[115-117]. Por otro lado, cefalotina es más eficaz que cefazolina[19,21], especialmente cuando la infección se debe a cepas productoras de betalactamasas, en las que el efecto inóculo sobre cefazolina puede ser importante[21]. En un modelo de osteomielitis en conejos cefalotina, más estable que cefamandol frente a betalactamasas, resultó superior a éste en la capacidad de erradicar *S. aureus*[118].

Experiencia clínica. Hasta la introducción, en la última década, de los nuevos antibióticos activos frente a SARM (linezolid,

daptomicina y tigeciclina) la experiencia clínica publicada con el uso de betalactámicos en el tratamiento de la infección estafilocócica se limita a estudios observacionales, de carácter restrospectivo, en los que se incluyen infecciones de diferentes focos[119]. La mayoría de publicaciones hacen referencia al tratamiento de la endocarditis tricuspídea en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). Los resultados más concluyentes, por el número de pacientes analizados y las tasas de curación alcanzadas, son los obtenidos con penicilinas resistentes a penicilinasas empleadas en monoterapia[120], asociadas con un aminoglucósido[121] o comparando la monoterapia con la asociación[122]. La duración media de la bacteriemia y de los días de fiebre, fueron menores en los pacientes que recibieron la asociación de cloxacilina con un aminoglucósido. Sin embargo, la asociación no influyó en la mortalidad, ni en el desarrollo de complicaciones, excepto en la incidencia de nefrotoxicidad que fue significativamente más elevada en los pacientes que recibieron el aminoglucósido. El resultado de estos estudios llevó a la recomendación de mantener el aminoglucósido sólo durante los primeros 3-5 días de tratamiento de la endocarditis, con objeto de reducir la duración de la bacteriemia con la menor nefrotoxicidad posible.

En el tratamiento de la endocarditis derecha producida por *S. aureus* sensible a meticilina, cloxacilina asociada con gentamicina resultó superior a las asociaciones de vancomicina[123] o teicoplanina[123,124] con gentamicina, en la tasa de curación clínica, en el tiempo hasta alcanzar la defervescencia y en la erradicación microbiológica.

Los estudios de tratamiento de la endocarditis estafilocócica con una cefalosporina incluyen pocos casos[125-127] y con frecuencia resaltan el riesgo de fracaso del tratamiento con cefazolina[13,14,128-130], cefalotina[131], cefonicid[132,133] o cefamandol[134], especialmente cuando la infección se debe a cepas productoras de betalactamasas. La mayoría de los fracasos se resolvieron sustituyendo la cefalosporina por una penicilina resistente a las penicilinasas[14,129,130,134]. Los autores de estos estudios atribuyen el fallo terapéutico a la existencia de un efecto inóculo significativo relacionado con la producción de betalactamasas[13,14,128,129] y consideran que, antes de emplear cefazolina en el tratamiento de una endocarditis u otra infección grave de etiología estafilocócica, es conveniente conocer si la cepa produce betalactamasa y de que subtipo se trata o, en su defecto, es necesario confirmar la actividad de cefazolina determinando la CMI frente a un inóculo elevado.

En una revisión retrospectiva de 44 casos de neumonía bacteriémica producida por SASM, tratados con una penicilina isoxazolica o una cefalosporina de 1ª o 2ª generación, la mortalidad global fue del 84%. Los pacientes tenían una edad media de 75 años y sufrían una o más comorbilidades[135].

Al menos tres estudios recientes, han analizado la evolución de los pacientes con infección bacteriémica producida por SASM, en relación con la CMI de vancomicina medida por E-test. La mortalidad[136,137] y el riesgo de presentar complicaciones[138] bajo tratamiento con un betalactámico, fueron significativamente mayores cuando la CMI de vancomicina era superior a 1 mg/L. Se desconoce si este comportamiento es extensible al tratamiento con otros antibióticos. Hasta disponer de más datos, es aconsejable determinar la CMI de vancomicina de las cepas aisladas en pacientes con bacteriemia estafilocócica, especialmente en casos de sepsis grave. Una CMI de vancomicina >1 mg/L justifica considerar posibles asociaciones sinérgicas de cloxacilina con daptomicina, fosfomicina o un aminoglucósido. Se han observado cepas de SASM resistentes a vancomicina[139,140].

Cefazolina se comparó con nafcilina en el tratamiento de pacientes con bacteriemia por SASM. El estudio, de carácter retrospectivo, incluyó 41 pacientes en cada rama, emparejados mediante la aplicación de la metodología "propensity score". No se observaron diferencias en la tasa de fracasos[141]. Sin embargo, solo 5 pacientes tratados con nafcilina y 4 de los tratados con cefazolina tenían un foco de infección con carga bacteriana potencialmente elevada (endocarditis infecciosa o neumonía), en los que cabría esperar un efecto inóculo con el consiguiente riesgo de fracaso de cefazolina. Por otro lado, no se investigó, que porcentaje de cepas producían betalactamasas capaces de hidrolizar a cefazolina. En otro estudio en el que se analizó de forma retrospectiva, la eficacia clínica de diferentes betalactámicos en el tratamiento pacientes con bacteriemia por SASM, cloxacilina y cefazolina obtuvieron tasas de supervivencia significativamente superiores a las observadas con cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona o penicilinas asociadas con inhibidores de betalactamasas. No se observaron diferencias de eficacia clínica significativas entre cloxacilina y cefazolina, pero el número de pacientes con endocarditis o neumonía fue pequeño[142]. Los resultados de ambos estudios, no permiten descartar la potencial superioridad de cloxacilina frente a cefazolina, en el tratamiento de la infección estafilocócica grave y en la infección que cursa con una carga bacteriana elevada.

En este mismo documento, en el apartado dedicado a vancomicina, se mencionan los estudios en los que se comparó la eficacia clínica de una penicilina isoxazólica o de cefazolina frente a vancomicina, en el tratamiento de la infección por SASM. El tiempo hasta la defervescencia, la duración de la bacteriemia, el número de recidivas y la supervivencia, fueron significativamente más favorables en los pacientes que recibieron un betalactámico.

La experiencia con el empleo de cefotaxima en un número reducido de pacientes con bacteriemia estafilocócica fue favorable[143]. Cefonicid[132,144], ceftriaxona[145] y cefazolina en pauta de infusión continua[101], han obtenido resultados así mismo favorables en estudios observacionales de tratamiento de la osteítis estafilocócica, generalmente de presentación aguda. Una revisión amplia de la literatura[146] y un metaanálisis del tratamiento antibiótico de la osteomielitis[147] concluyeron que la experiencia publicada no permitía dilucidar el antimicrobiano, la vía de administración y la duración del tratamiento más apropiados. La calidad metodología de la mayoría de estudios analizados es baja y la interpretación de los resultados es difícil. Cefonicid obtuvo resultados similares a los de nafcilina en un estudio comparativo de tratamiento de infecciones cutáneas[148].

Se han publicado varios estudios retrospectivos en los que se analizó la evolución de pacientes con meningitis por SASM tratados con cefuroxima[149] o cloxacilina[150,151] solas o asociadas con rifampicina, a menudo, junto con tratamiento antibiótico intratecal, con resultados aparentemente favorables. Se han descrito así

mismo, casos aislados de meningitis por SASM o SARM tratados con éxito con la asociación de cefotaxima y fosfomicina[68]. La naturaleza retrospectiva de estos trabajos y el escaso número de pacientes estudiados, no permite establecer cuál es la mejor pauta de tratamiento.

La exposición a antibióticos betalactámicos aumenta significativamente la posibilidad de colonización por SARM[152].

Conclusiones

La mayoría de cepas de *S. aureus* producen betalactamasas que inactivan a la penicilina. En orden decreciente de actividad intrínseca frente a SASM se encuentran, en primer lugar los carbapenems, seguidos de las penicilinas isoxazólicas, las asociaciones de una penicilina con un inhibidor de penicilinasas, las cefalosporinas de primera y segunda generación (con excepción de cefonicid), las de 3ª generación (cefotaxima y ceftriaxona) y en último lugar cefoxitina, cefonicid, ceftazidima, cefixima y ceftibuteno.

Se han identificado 4 subtipos de betalactamasas en S. *aureus* designadas con las letras A, B, C y D. Las más comunes son las de tipo A y C. Las de tipo A pueden hidrolizar la cefazolina y las de tipo tipo C son activas frente a cefamandol y son las menos sensibles a la inhibición por tazobactam y por el ácido clavulánico.

La actividad de los betalactámicos disminuye en presencia de un inóculo de *S. aureus* elevado porque la multiplicación bacteriana se enlentece, se modifica la expresión de algunas PBP y aumenta la concentración local de betalactamasas. La importancia del efecto inóculo es proporcional a la sensibilidad a la hidrólisis por las betalactamasas. Si el inóculo es elevado, la CMI de cefazolina puede aumentar más de 32 veces.

La resistencia a meticilina es cruzada con todos los betalactámicos actualmente disponibles y su expresión puede ser heterogénea (solo el 0,1% de la población es resistente). Se han descrito cepas tolerantes a la meticilina. Ambos fenómenos (heteroresistencia y tolerancia) pueden pasar desapercibidos en las pruebas de sensibilidad realizadas con los métodos convencionales. SARM puede recuperar parcialmente la sensibilidad a los betalactámicos en medio ácido (pH de 5,5).

La actividad de los betalactámicos es menor frente a los fenotipos de *S. aureus* de microorganismos sésiles (presentes en biopeliculas) y las variantes de colonia pequeña. A concentraciones subhinibitorias las penicilinas pueden inducir la síntesis de varias toxinas bacterianas, entre ellas la leucocidina de Panton Valentine y la TSST-1.

La asociación de un betalactámico con daptomicina, fosfomicina o un aminoglucósido es a menudo sinérgica. La asociación con rifampicina, *in vitro* es antagónica o indiferente y no es recomendable realizarla al comienzo del tratamiento, cuando la carga bacteriana es elevada e interesa obtener un rápido efecto bactericida.

Los valores de fT>CMI necesarios para alcanzar la actividad óptima de un betalactámico en el tratamiento de la infección por *S. aureus* son del 40, 50 o 60%, según se trate de un carbapenem, una penicilina o una cefalosporina respectivamente. Sin embargo, en caso de infección grave, infección del SNC, en el paciente neutropénico o la infección que cursa con una carga bacteriana elevada (endocarditis, osteomielitis aguda, neumonía), es aconsejable mantener la concentración sérica del betalactámico 4-5 veces por encima de la CMI durante todo el intervalo entre dosis consecuticas. Cloxacilina por vía iv, debe administrarse a intervalos no superiores a 4 horas o, preferiblemente, en infusión continua. La concentración sérica de cloxacilina que se alcanza con la administración por vía oral, no garantiza la obtención del objetivo farmacodinámico necesario para el tratamiento óptimo de infecciones de gravedad moderada o alta. Cefalexina y cefadroxilo, con una biodisponibilidad superior al 90%, son la mejor alternativa para el tratamiento por vía oral con un betalactámico de la infección por SASM de gravedad leve o moderada.

La experiencia clínica con el empleo de cloxacilina y cefazolina indica que ambas son superiores a vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por SASM. Cloxacilina es superior a cefazolina en el tratamiento de la endocarditis. La bacteriemia originada por cepas de SASM con CMI de vancomicina >1 mg/L (medida por E-test), responde peor al tratamiento con un betalactámico que la originada por cepas con CMI ≤1 mg/L. Hasta disponer de mayor información, en el tratamiento de la infección producida por cepas con CMI de vancomicina > 1 mg/L, es aconsejable considerar la asociación del betalactámico con un segundo antibiótico antiestafilocócico potencialmente sinérgico como fosfomicina, daptomicina o gentamicina.

RECOMENDACIONES:

1. **De acuerdo con la actividad intrínseca, la resistencia a la hidrólisis por las betalactamasas, la experiencia clínica publicada y la disponibilidad en España de los distintos betalactámicos, en el tratamiento de una infección de gravedad moderada o alta producida por *S. aureus* sensible a meticilina, hay que considerar en primer lugar, el empleo de cloxacilina iv.**
2. **La asociación de amoxicilina con ácido clavulánico y las cefalosporinas con CMI frente a *S. aureus* ≤4 mg/L, especialmente cefazolina y cefuroxima por vía iv y cefditoren, axetil-cefuroxima, cefalexina y cefadroxilo por vía oral, se incluyen entre las posibles alternativas a cloxacilina en el tratamiento de la infección por SASM de gravedad leve o moderada. La elevada biodisponibilidad por vía oral de cefalexina y cefadroxilo permite alcanzar concentraciones séricas altas, con menos efectos adversos sobre la microbiota intestinal que el resto de betalactámicos orales.**
3. **En infecciones de gravedad moderada o alta producidas por SASM, cloxacilina debe administrarse por vía iv, a intervalos no superiores a 4 horas o preferiblemente en infusión continua, con objeto de mantener la concentración sérica, entre dosis consecutivas, unas 4-5 veces por encima de la CMI. La concentración sérica de cloxacilina que se alcanza con la administración por vía oral, no garantiza la obtención del objetivo farmacodinámico necesario para el tratamiento óptimo de infecciones de gravedad mode-**

rada o alta. En la infección leve puede emplearse cloxacilina por vía oral a dosis de 0,5-1 g/6h o, preferiblemente, cefalexina o cefadroxilo a la misma dosis.

4. ***In vitro*, sobre población planctónica, las asociaciones de un betalactámico con daptomicina, fosfomicina o un aminoglucósido, son a menudo sinérgicas. En las mismas circunstancias, la asociación con rifampicina, puede resultar antagónica.**
5. **Estudios recientes indican que existe relación entre, la respuesta de la bacteriemia por SASM al tratamiento con un betalactámico y el valor de la CMI de vancomicina (determinada mediante E-test). Las complicaciones y la mortalidad de la bacteriemia son mayores cuando la CMI de vancomicina es >1 mg/L. En caso de infección estafilocócica grave producida por SASM, es aconsejable determinar la CMI de vancomicina. Si ésta es >1 mg/L cabe considerar la conveniencia de realizar asociaciones potencialmente sinérgicas de cloxacilina con daptomicina, fosfomicina y/o un aminoglucósido, según la sensibilidad de la cepa, la localización de la infección y el riesgo de toxicidad renal.**
6. **No es aconsejable el uso de cefazolina o de amoxicilina-clavulánico para el tratamiento de una infección estafilocócica grave, especialmente si la carga bacteriana es previsiblemente elevada y se dispone de otras alternativas terapéuticas (cloxacilina, daptomicina, linezolid). En el tratamiento de la endocarditis, solo debería considerarse el empleo de cefazolina si se confirma que la cepa no produce betalactamasa de tipo A o, en su defecto, se descarta la existencia de un efecto inóculo significativo determinando la CMI frente a un inóculo elevado.**
7. **Cloxacilina administrada por vía iv es el tratamiento de elección de la infección por SASM de cualquier localización y gravedad, excepto en los supuestos que se comentan en el apartado siguiente.**
8. **En determinadas circunstancias, el empleo de un betalactámico, puede no ser la mejor opción terapéutica de la infección por SASM, al menos empleado en monoterapia. Entre ellas se incluyen:**

    a) las infecciones que cursan con formación de biopelículas, especialmente sobre material protésico, o con la existencia de variantes fenotípicas de colonia pequeña,

    b) las infecciones graves originadas por cepas productoras de leucocidina de Panton-Valentine,

    c) las infecciones localizadas en áreas, poco accesibles al betalactámico administrado por vía sistémica, como el globo ocular y las colecciones supuradas que por cualquier motivo no pueden drenarse de inmediato o el drenaje es incompleto.

9. **El tratamiento antibiótico empírico inicial de la infección estafilocócica grave (en espera de los estudios microbiológicos: sensibilidad a meticilina y CMI de vancomicina) debe incluir cloxacilina iv asociada a daptomicina o linezolid según el potencial foco de origen.**

CLINDAMICINA

Actividad frente a *S. aureus*

De acuerdo con los datos recogidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) de enero del 2012, en Europa, todos los aislados de SASM y cerca del 90% de los aislados de SARM eran sensibles a clindamicina. En EEUU, el clon USA300 muestra sensibilidad variable (50-90%) según el área geográfica[153,154]. En España la tasa de resistencia a clindamicina ha disminuido progresivamente a lo largo de la última década. En cepas recogidas antes del 2006 la resistencia era del 47%[155], paso al 39% el 2006[156,157], descendió al 23,9% en un estudio realizado el 2009[158] y actualmente es aproximadamente del 15%. La CMI_{90} es de 0,25 mg/L. A la concentración que se alcanza en los tejidos, con las dosis habituales, clindamicina tiene actividad bacteriostática y efecto postantibiótico. El efecto inóculo es escaso o nulo. Aparte de su actividad antimicrobiana, clindamicina puede disminuir la formación de glicocálix y la producción de diferentes toxinas (toxina alfa, toxina del síndrome del shock tóxico, LPV)[23,56,57,159,160] y puede aumentar la actividad fagocítica de leucocitos polimorfonucleares[161]. La actividad frente a *S. aureus* intracelulares es modesta[162,163], especialmente frente al fenotipo SCV[50]. La asociación con rifampicina produce un aumento moderado, pero significativo, de la eficacia frente a SCV intracelulares[52].

El desarrollo de resistencia de *S. aureus* a clindamicina se debe a la presencia de una enzima que introduce 2 grupos metilo en la adenina situada en posición 2058 del dominio V del ARNr23S. El resultado es la disminución o pérdida de afinidad por la subunidad 50S del ribosoma, de macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B (fenotipo de resistencia cruzada MLS_B). Se han identificado múltiples genes *erm* (*e*ritromicina *r*ibosome *m*ethylase) que codifican proteínas Erm con capacidad enzimática para producir la dimetilación de la mencionada adenina[164]. La mayoría de estos genes se transmiten por plásmidos o transposones. En estafilococos se observan los genes *erm*(A) y *erm*(C)**.** Los primeros se encuentran en transposones y se propagan principalmente entre las cepas de SARM. Los genes *erm*(C) predominan en SASM 4249**.** La actividad de la metilasa puede expresarse de forma constitutiva, o bien ser inducida en presencia de macrólidos con anillo de 14 átomos. En las cepas de *S. aureus* con resistencia inducible ($iMLS_B$) se registra la aparición de mutantes con resistencia constitutiva en una de cada 10^{6-7} UFC. En modelos de infección en el animal se ha observado que, cuando la carga bacteriana en el foco infeccioso excede a 10^6 UFC, pueden seleccionarse mutantes resistentes si la concentración de clindamicina se mantiene dentro de la ventana mutagénica[165]. Una prueba sencilla para identificar la existencia del fenotipo inducible, es realizar el antibiograma colocando un disco de eritromicina a 15-20 mm de otro de clindamicina. El halo de inhibición creado por clindamicina se aplana en la vecindad del disco de eritromicina, adoptando forma de D, de ahí que se conozca como prueba D[166]. La inducción puede ponerse de manifiesto también con sistemas de microdilución que contienen a la vez clindamicina y eritromicina. Los aislados que dan una prueba positiva (resistencia inducible) deben considerarse resistentes a clindamicina, por el riesgo de fracaso del tratamiento[167-169]. La tasa de resistencia inducible varía ampliamente (5-90%) según el

año del estudio, el lugar geográfico, la sensibilidad de la cepa a meticilina y su procedencia, nosocomial o comunitaria[167,169-175]. Si no se dispone del resultado de la prueba D, es mejor no utilizar clindamicina para tratamiento de la infección por cepas resistentes a eritromicina[34], especialmente si la infección es grave o la carga bacteriana es elevada.

En un estudio realizado *in vitro* con cuatro cepas de SARM comunitario, la concentración de clindamicina que previno la selección de mutantes resistentes fue 32 veces superior al valor de la CMI[176].

La asociación de clindamicina con macrólidos, estreptograminas, ketólidos, oxazolidinonas y cloranfenicol puede ser antagónica, por el hecho de que todos se unen a la misma región del ribosoma. Sin embargo, algunos autores han recomendado la asociación de clindamicina con linezolid en el tratamiento de la neumonía grave originada por cepas productoras de PVL[58]. La asociación de clindamicina con oxacilina o vancomicina es indiferente o antagónica[177].

Parámetros de farmacocinética y farmacodinamia. Efectos adversos

Clindamicina se administra por vía oral en forma de sal (hidrocloruro) o ester (palmitato), en dosis de 150 a 450 mg/6-8 h. La biodisponibilidad es del 90%. La concentración sérica es de 2,5 y 3,5 mg/l con dosis de 150 y 300 mg respectivamente. Por vía iv se utiliza en forma de ester (fosfato) a dosis de 600 mg/6-8 h o 900 mg/8 h, con lo que se obtiene un pico sérico de 11 mg/l. Con la infusión iv continua de 30-40 mg/kg/día (2,4 g/día), la concentración sérica se mantiene en torno a 9 mg/L[178]. La fijación proteica es del 80-90%. La concentración en saliva y esputo es similar a la sérica. El paso al LCR es inferior al 3% incluso con las meninges inflamadas. La penetración y actividad de clindamicina en el interior de los abscesos es relativamente buena, quizás por que es vehiculizada por los leucocitos, en cuyo citoplasma la concentración es igual o algo superior a la concentración sérica[179]. La vida media es de 2,5 horas. El 10% se elimina por la orina en forma activa y un 5% por vía biliar. El resto se metaboliza en el hígado a través del CYP3A4. A la dosis utilizada habitualmente apenas modifica la actividad del citocromo. La asociación con rifampicina disminuye significativamente la concentración sérica de clindamicina, probablemente por inducción del metabolismo hepático[178]. Dializa escasamente. No es necesario modificar la dosis en caso de insuficiencia renal. En la insuficiencia hepática avanzada se recomienda reducir la dosis a la mitad.

Clindamicina puede potenciar el bloqueo neuromuscular producido por succinilcolina, pancuronium o vecuronium y puede disminuir significativamente la concentración de ciclosporina A, por un mecanismo no aclarado[159]. La actividad anaerobicida de clindamicina puede alterar la inmunidad de colonización intestinal. Estudios realizados en ratas tratadas con clindamicina muestran como ésta promueve el establecimiento de una colonización de alta densidad por *Klebsiella* spp productoras de betalactamasas de espectro extendido[180] o de carbapenemasas[181]. Probablemente por un mecanismo similar facilita el desarrollo de diarrea por *Clostridium difficile*.

Experiencia en el tratamiento de la infección por *S. aureus*

Experiencia en modelos de infección en el animal. Clindamicina se ha empleado en el tratamiento de la osteomielitis estafilocócica en modelos experimentales desarrollados en la tibia de conejos[182] y ratas[183]. En el primer estudio clindamicina resultó significativamente superior a cefazolina en la erradicación bacteriana a los 28 días de tratamiento iv y en el segundo fue tan efectiva como flucloxacilina y amoxicilina-clavulánico. En un modelo de miositis estafilocócica en ratas, la supervivencia de los animales tratados con clindamicina fue independiente del inóculo bacteriano inicial. En cambio, la mortalidad aumento significativamente en relación con el inóculo bacteriano cuando los animales recibieron penicilina o ceftriaxona[22].

Experiencia clínica. En una revisión retrospectiva de 405 casos de celulitis de gravedad leve-moderada en pacientes mayores de 18 años, en los que se obtuvo el diagnóstico microbiológico en 106 casos (72 casos de infección por SARM, 23 por SASM y 11 por estreptococo B-hemolítico), clindamicina y cotrimoxazol obtuvieron una tasa de curación clínica similar y en ambos casos superior a la obtenida con cefalexina, probablemente debido a la alta prevalencia de infección por SARM[184]. En otro estudio, así mismo retrospectivo, en el que se incluyeron 1.252 pacientes con infección por SASM de distintas localizaciones (celulitis, osteomielitis, artritis, bursitis y bacteriemia), se analizó la eficacia de diferentes antibióticos (ceftriaxona, cefazolina, oxacilina, nafcilina, vancomicina y clindamicina) administrados en régimen domiciliario por via iv. La evolución fue favorable en el 95% de casos y no se observaron diferencias significativas entre las distintas pautas. Los efectos secundarios fueron significativamente más frecuentes en los pacientes tratados con vancomicina seguidos de los que recibieron nafcilina[185].

Clindamicina se empleó en el tratamiento de niños con bacteriemia primaria, osteomielitis, artritis séptica, neumonía, linfadenitis o piomiositis, producidas por SARM en 39 casos y por SASM en 24. En el 90% de las infecciones por SARM se realizó un procedimiento quirúrgico (aspiración, drenaje o desbridamiento). Clindamicina resulto efectiva en todos los casos[186].

La neumonía debida a cepas de *S. aureus* productoras de LPV es una infección grave que se caracteriza por la aparición de infiltrados pulmonares difusos con posible necrosis hemorrágica. La experiencia obtenida en series pequeñas[187-189] y en casos anecdóticos[190,191], indica que, en el tratamiento de la fase inicial de esta entidad, clindamicina, linezolid o su asociación, pueden ser superiores al tratamiento con un betalactámico[192]**.** Si se emplea clindamicina debe asociarse con un segundo antibiótico activo frente a SARM, hasta disponer del antibiograma[193].

Clindamicina se ha utilizado en el tratamiento de cerca de 50 casos de endocarditis estafilocócica de la tricúspide, en su mayoría pacientes UDVP[120,131,194]. Los resultados fueron favorables en más del 80% de casos. Sin embargo, no se recomienda para el tratamiento de la endocarditis estafilocócica del lado izquierdo[195,196].

Conclusiones

Clindamicina tiene actividad bacteriostática frente a cerca del 85% de cepas de *S. aureus* actualmente prevalentes en nuestro

medio. La CMI_{90} es de 0,25 mg/L. Clindamicina bloquea la síntesis de las diferentes exotoxinas que puede producir *S. aureus*. Las cepas resistentes a eritromicina y sensibles a clindamicina deben estudiarse mediante la prueba D, con objeto de descartar la existencia de resistencia inducible. En caso de infección por una cepa de *S. aureus* con resistencia inducible, si la carga bacteriana es $>10^6$ UFC/mL el tratamiento con clindamicina puede seleccionar mutantes con resistencia constitutiva. La mayoría de asociaciones de clindamicina con otros antibióticos son indiferentes o, con menor frecuencia, antagónicas. La asociación con rifampicina aumenta el metabolismo hepático de clindamicina y puede disminuir sensiblemente su concentración sérica.

La experiencia clínica en el tratamiento de la infección estafilocócica procede de estudios, en su mayoría observacionales y retrospectivos, en los que clindamicina se utilizó en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada, en el tratamiento de la osteomielitis y en un pequeño número de casos en infecciones estafilococicas de otras localizaciones (neumonía, artritis, endocarditis, abscesos). En términos generales, la eficacia de clindamicina ha sido similar a la obtenida con penicilinas isoxazólicas o con cefalosporinas de primera generación.

RECOMENDACIONES:

10. Clindamicina se incluye entre las posibles alternativas terapéuticas de la infección de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada, producidas por SARM (o por SASM en pacientes alérgicos a los betalactámicos), siempre que se haya descartado la existencia de resistencia inducible.

11. En áreas geográficas donde la prevalencia de *S. aureus* resistente a clindamicina (incluyendo la resistencia inducible) sea inferior al 10%, clindamicina puede indicarse en el tratamiento empírico de la infección leve de piel y partes blandas, de probable etiología estafilocócica. En caso de infección por estreptococo betahemolítico, clindamicina es una opción preferible al cotrimoxazol y a una tetraciclina (doxiciclina o minociclina).

12. Clindamicina, sola o asocida a rifampicina, se incluye entre las posibles alternativas al tratamiento con linezolid de la osteomielitis, e infección del material protésico producidas por SARM (o por SASM en pacientes alérgicos a los betalactámicos), siempre que se haya descartado la existencia de resistencia inducible.

13. No es aconsejable el empleo de clindamicina en monoterapia para tratamiento de la infección estafilocócica grave y la infección que cursa con bacteriemia o con una carga bacteriana elevada, especialmente si se desconoce la sensibilidad de la cepa o ésta expresa el fenotipo de resistencia inducible.

14. En el tratamiento de la neumonía originada por una cepa de *S. aureus* productora de leucocidina de Panton-Valentine y de la infección de piel y partes blandas debida a una cepa productora de enterotoxinas, debe considerarse el empleo de asociaciones que contengan clindamicina.

COTRIMOXAZOL

Actividad frente a *S. aureus*

Cotrimoxazol es activo frente a más del 95% de cepas de *S. aureus,* actualmente prevalentes en nuestro medio, incluyendo las cepas resistentes a meticilina, tanto de origen nosocomial[155,157,158,197-199] como comunitario[200-202]. La CMI_{90} de trimetoprim es ≤0,5 mg/L[201,203]. La tasa de resistencia puede ser algo más alta en aislados procedentes de pacientes con SIDA, que reciben cotrimoxazol para profilaxis de la infección por *P. jirovecii*. Los dos componentes del cotrimoxazol, sulfametoxazol y trimetoprim, inhiben sendos enzimas, que a partir del ácido paraminobenzoico, intervienen en la producción de timidina, necesaria para la síntesis de folato. El bloqueo de dos pasos sucesivos en la misma vía metabólica, se traduce en un efecto bactericida[204], concentración dependiente, y en una disminución del riesgo de selección de mutantes resistentes. Si en el medio de cultivo existe timidina, la bacteria puede aprovecharla y soslayar el efecto del cotrimoxazol. Prácticamente todas las cepas de *S. aureus* poseen termonucleasa, una enzima extracelular que despolimeriza el ADN y libera timidina. El pus y el tejido necrótico contienen ADN polimerizado, procedente de la destrucción celular. La infección por *S. aureus* genera timidina a partir del ADN libre y puede antagonizar el efecto del cotrimoxazol[205]. El esputo de pacientes con fibrosis quística colonizados/infectados por *S. aureus* puede contener suficiente cantidad de timidina para hacer ineficaz al cotrimoxazol[206]. Así mismo, cuando la infección estafilocócica cursa con una carga de microorganismos elevada, la destrucción bacteriana puede aumentar la concentración de timidina en el foco infeccioso por encima del valor crítico capaz de bloquear la actividad del cotrimoxazol. Varios modelos de infección estafilocócica en el animal han confirmado el riesgo de fracaso de los antagonistas del folato cuando existe pus o necrosis o la densidad de bacterias en el foco es elevada[205].

La exposición de cepas toxigénicas de *S. aureus* a cotrimoxazol, no induce la producción ni liberación de exotoxinas, como la LPV[205].

El desarrollo de resistencia en cepas de *S. aureus* puede deberse a la mutación de un solo aminoácido de la dehidrofolato reductasa, a la sobre-producción de la enzima o a la presencia de plásmidos que codifican una enzima nueva, con menor afinidad por el trimetoprim[207]. La concentración que previene la selección de mutantes resistentes es de 8 a 16 veces superior al valor del la CMI[176]. El fenotipo SCV de *S. aureus* dependiente de timidina es resistente a cotrimoxazol. Se observa sobre todo en pacientes con fibrosis quística, que han recibido tratamiento con cotrimoxazol durante periodos prolongados[48,208], pero se han descrito casos en pacientes con infección de una prótesis de cadera que no habían recibido cotrimoxazol[209]. En un estudio realizado en pacientes con SIDA se observó una tasa de colonización nasal por *S. aureus* del 29% y en el 8% de los colonizados se aislaron SCV. Sin embargo, no se encontró ninguna relación entre la presencia de SCV y el hecho de recibir o haber recibido profilaxis con cotrimoxazol, ni con la duración de la profilaxis[210].

La asociación de cotrimoxazol con rifampicina es indiferente o antagónica[94,204,211] pero puede evitar la aparición de resistencia

a rifampicina, siempre que en el medio no exista timidina en cantidad suficiente para hacer ineficaz el cotrimoxazol[206]. La asociación de cotrimoxazol con daptomicina se mostró particularmente sinérgica en un modelo *in vitro,* que simulaba las vegetaciones de una endocarditis, producida por cepas de SARM resistentes a daptomicina[212,213].

La actividad de cotrimoxazol frente a *S. aureus* en el citoplasma de células fagocíticas es limitada[162,214].

Parámetros de farmacocinética y farmacodinamia. Efectos adversos

La administración de 160 mg de trimetoprim con 800 mg de sulfametoxazol por vía oral, origina un pico sérico de 1-2 mg/L de trimetoprim y 40-60 mg/L de sulfametozaxol. La misma dosis administrada cada 8 h por vía iv, genera un pico sérico de 3 mg/L de trimetoprim. La concentración sérica es un 50% mayor cuando se alcanza el estado de equilibrio estacionario. La fijación proteica y la semivida de eliminación son respectivamente del 45% y de 10 h para trimetoprim y 70% y 12 h para sulfametoxazol. La concentración en el LCR es del 20-50% de la sérica para los dos componentes (trimetoprim y sulfametoxazol)[215]. Aproximadamente el 80% de trimetoprim y el 20% de sulfametoxazol se eliminan por la orina sin modificar. La concentración en la bilis es similar a la sérica.

La dosis de cotrimoxazol no debe modificarse mientras el aclaramiento de creatinina sea superior a 30 ml/min. Con aclaramiento de 15 a 30 ml/min se aconsejo disminuir la dosis a la mitad.

Entre los efectos adversos destacan las alteraciones gastrointestinales, las reacciones de hipersensibilidad con exantema y fiebre, el síndrome de Stevens-Jonhson y la toxicidad renal[216]. El tratamiento prolongado puede originar anemia megaloblástica, leucopenia y trombocitopenia por bloqueo del metabolismo del folato, especialmente en pacientes que reciben fenitoína. Los efectos secundarios son más frecuentes en pacientes con SIDA. Cotrimoxazol puede originar hiperpotasemia en pacientes ancianos que reciben inhibidores del sistema renina-angiotensina[217]. La administración de ácido folínico evita los efectos del trimetoprim sin disminuir su eficacia.

Cotrimoxazol puede aumentar el efecto anticoagulante de la warfarina al inhibir la isoenzima 2C9, que interviene en el metabolismo del enantiómero S biológicamente activo[218]. Puede desplazar al metrotrexate de la fijación proteica y puede incrementar el efecto de los hipoglucemiantes orales (sulfonilureas). Trimetoprim puede inhibir el metabolismo hepático de fenitoína y rifampicina. A su vez rifampicina reduce la concentración sérica de trimetoprim y, en menor medida de sulfametoxazol, por inducción de la actividad de enzimas hepáticos del citocromo P450[219].

Experiencia en el tratamiento de la infección por *S. aureus*

Experiencia en modelos de infección en el animal. Cotrimoxazol se ha comparado con nafcilina en un modelo de meningitis por SASM[220] y con vancomicina, teicoplanina y cloxacilina, en un modelo de endocarditis producida por SASM y SARM[221], en ambos casos el estudio se realizó en conejos. En el modelo de meningitis, se obtuvo una concentración sérica de cotrimoxazol similar a la conseguida en el hombre con la dosis de 160-800 mg, administrada por vía iv. En el segundo estudio se utilizaron dosis superiores, similares a las recomendadas para el tratamiento de la infección por *P. jirovecii.* La penetración de cotrimoxazol en el LCR fue significativamente superior a la de nafcilina. Sin embargo, naficilina mostró mayor actividad bactericida. En el modelo de endocarditis, cotrimoxazol fue más eficaz que el placebo, pero menos que cloxacilina, teicoplanina y vancomicina en la infección por SARM y similar al placebo en la infección por SASM. La explicación más plausible del fracaso de cotrimoxazol, en ambos modelos de infección, es la existencia de un efecto inóculo, posiblemente relacionado con la presencia de timidina en el medio, procedente de las bacterias destruidas.

Experiencia clínica. La experiencia clínica más amplia con el empleo de cotrimoxazol en el tratamiento de la infección estafilocócica, procede de estudios retrospectivos, realizados en pacientes con infección de piel y partes blandas, en los que el tratamiento no se asignó de forma aleatoria[222]. Cotrimoxazol en dosis de 160-800 mg/12h se comparó con doxiciclina 100 mg/12h, en el tratamiento de 34 pacientes con celulitis producida por *S. aureus* (SARM en 23 casos). Se observaron tres fracasos en el grupo tratado con cotrimoxazol frente a ninguno en el grupo que recibió doxiciclina[223]. En otro estudio, realizado así mismo en pacientes con celulitis estafilocócica, el tratamiento con la asociación de cotrimoxazol y rifampicina obtuvo una tasa de respuesta clínica inferior a la alcanzada con cotrimoxazol en monoterapia[224]. Sin embargo, la elección del tratamiento no fue aleatoria y no puede descartarse que los pacientes con infección más grave recibieran el tratamiento con la asociación. Por otro lado, el fracaso de la asociación podría deberse a la disminución de la concentración sérica de cotrimoxazol por efecto de la rifampicina. En un análisis retrospectivo de 399 casos de infección estafilocócica de piel y partes blandas, con confirmación microbiológica, atendidos entre 1998 y el 2005 en un mismo centro, se observó un incremento progresivo de la tasa de aislamientos de SARM, a lo largo de los años, junto con un aumento paralelo del fracaso del tratamiento empírico con un betalactámico[225]. El 97% de los aislados de SARM fueron sensibles a cotrimoxazol y la inclusión de éste en las pautas de tratamiento empírico inicial mejoró significativamente el pronóstico. En otra revisión retrospectiva de 405 casos de celulitis de gravedad leve-moderada en pacientes mayores de 18 años, en los que se obtuvo el diagnóstico microbiológico en 106 casos (72 casos de infección por SARM, 23 por SASM y 11 por estreptococo betahemolítico), el tratamiento empírico con cotrimoxazol (160-800 mg/12h oral) fue superior al tratamiento con cefalexina (500 mg/6h oral) y similar a clindamicina (300 mg/6h oral). La ventaja de cotrimoxazol y clindamicina sobre el betalactámico obedeció a la alta prevalencia de infección por SARM[184]. Cotrimoxazol, administrado en dosis de 320-1600 mg/12h durante 7 días, se ha comparado con placebo en un estudio doble ciego en el que se incluyeron 190 pacientes con un absceso cutáneo no complicado, producido por SARM en el 53% de casos. Tras el drenaje, se revisó la evolución a los 7 y 30 días. El tratamiento fracasó a los 7 días en el 17% de los tratados con cotrimoxazol y el 26% de los que recibieron placebo (P=0,12). En la evaluación a los 30 días, 9% del grupo cotrimoxazol y 28% en el grupo placebo presentaron nue-

vas lesiones cutáneas (P=0,02)[226]. Una revisión retrospectiva de 27 pacientes con infección por SARM (incluyendo 3 casos de absceso renal y 2 de artritis séptica) tratados con cotrimoxazol mostró una tasa de curación del 95%[227].

La posible inactivación del cotrimoxazol por la presencia de timidina (pus, tejido necrótico o un inóculo bacteriano elevado), junto con el potencial aumento de su actividad bactericida con el incremento de la concentración sérica, han propiciado el estudio de la eficacia de dosis altas de cotrimoxazol en el tratamiento de la infección estafilocócica. En una publicación reciente se analizaron, de forma retrospectiva, 170 pacientes tratados con 160-800 mg/12h cotrimoxazol y 121 tratados con dosis doble, en ambos casos por infección de piel y partes blandas. Los aspectos demográficos de los pacientes incluidos en cada grupo fueron similares a pesar de que la elección del tratamiento no fue aleatorizada. La diferencia en la tasa de resolución clínica no fue significativa. Sin embargo, el tratamiento antibiótico debió modificarse por falta de respuesta en 19 de 43 pacientes (44%) de la rama de dosis baja frente a 8 de 33 (24%) en la rama de dosis alta (P= 0.06). Además, la necesidad de ingreso en el hospital, en las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento, fue del 16% (7 de 43) en los que recibieron la dosis baja frente al 3% (1 de 33) en los tratados con la dosis alta (P= 0.1)[228]. Cuando se emplea cotrimoxazol en pautas de tratamiento empírico de la celulitis, debe recordarse que su eficacia no es óptima en la infección producida por estreptococo betahemolítico de los grupos A, C o G.

En pacientes con SIDA y colonización por SARM en las fosas nasales o en la región perineal, la profilaxis de la infección por *P. jirovecii* con cotrimoxazol puede disminuir moderadamente la incidencia de infección por SARM. En un estudio se observó una disminución de la tasa de celulitis estafilocócica en los pacientes con SIDA que recibían cotrimoxazol respecto a aquellos sin profilaxis, pero la diferencia no fue significativa[229]. Otro estudio, realizado con un menor número de pacientes, mostró tasas de infección similares entre los grupos con y sin profilaxis[230].

Cotrimoxazol, administrado a dosis de 20 mg/kg/día de trimetoprim por vía oral se utilizó en el tratamiento de 39 pacientes con infección estafilocócica, de prótesis de cadera o rodilla y de material de osteosíntesis. En 24 casos se trataba de SARM. Después de 6 a 9 meses de tratamiento se obtuvieron tasas de curación, similares a las observadas por los mismos autores, con el empleo de la asociación de rifampicina con ofloxacino. Sin embargo, el 20% de pacientes abandonó el tratamiento por efectos adversos y en tres casos se desarrolló resistencia a trimetoprim[231]. En pacientes con osteomielitis estafilocócica crónica se comparó el tratamiento con cloxacilina iv, administrada durante 6 semanas, seguido de 2 semanas por vía oral (22 pacientes) frente a la asociación de rifampicina 600 mg/día y cotrimoxazol (8 mg/kg/día de trimetropim) administrada durante 8 semanas por vía oral (28 pacientes). A los 10 años de seguimiento, se habían producido 5 recidivas, 2 (10%) en el grupo de cloxacilina y 3 (11%) en el de rifampicina con cotrimoxazol[232]. La asociación de cotrimoxazol (8 mg/kg/día de trimetoprim) con rifampicina se comparó con linezolid asociado a rifampicina en 36 casos de infección de material de osteosíntesis o de prótesis articular y 20 casos de osteomielitis crónica. En 32 pacientes se aisló *S. aureus* (21 SARM). La tasa de curación fue superior en la rama de linezolid pero la diferencia no fue significativa. Tampoco se observaron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos[233]. En ninguno de estos estudios se aleatorizó la elección del tratamiento antibiótico.

En un estudio realizado en 101 pacientes UDVP, con infección estafilocócica de diferentes localizaciones, cotrimoxazol utilizado en dosis de 320 mg de trimetoprim y 1.600 mg de sulfametoxazol cada 12 horas, se comparó con vancomicina 1 g/12h. La asignación del tratamiento fue aleatoria y el estudio se realizó a doble ciego. Cuarenta y tres pacientes recibieron cotrimoxazol y 58 vancomicina. El 47% de los aislados eran SARM. El 65% de los pacientes tenía bacteriemia y 11 pacientes en cada rama sufrían endocarditis de la tricúspide. La CIM_{90} de cotrimoxazol fue de 0,16 mg/L y el poder bactericida del suero con cotrimoxazol, en el pico y el valle fue, respectivamente, 4 y 16 veces superior al de vancomicina. Los hemocultivos permanecieron positivos una media de 6,7 días en la rama de cotrimoxazol y 4,3 días en la de vancomicina. Curaron 57 pacientes de 58 tratados con vancomicina frente a 37 de 43 tratados con cotrimoxazol ($P < 0,02$). El fracaso de cotrimoxazol ocurrió principalmente en pacientes con endocarditis de la tricúspide e infección por SASM. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que recibió cotrimoxazol[234].

En un estudio retrospectivo caso-control se comparó la eficacia de cotrimoxazol con la de vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por SARM en pacientes adultos. Se incluyeron 38 pacientes tratados con cotrimoxazol (casos) y se seleccionaron dos controles por cada caso, tratados con vancomicina y apareados por criterios demográficos, origen y gravedad de la infección y tratamiento empírico inicial apropiado. No se observaron diferencias significativas en la duración de la fiebre, de la bacteriemia o de la estancia hospitalaria, ni en el número de pacientes con bacteriemia persistente o recurrente o en la mortalidad. El 28,9% de los pacientes en la rama de cotrimoxazol y el 27,6% en la de vancomicina presentaron fracaso renal agudo[216].

Cotrimoxazol se ha utilizado con buenos resultados en el tratamiento de la meningitis producida por microorganismos sensibles, especialmente meningococo y neumococo[215] y se han comunicado al menos 4 casos de tratamiento con éxito de la meningitis por SARM[235]. Sin embargo, el riesgo de inactivación en presencia de pus relega su empleo por detrás de linezolid y de posibles asociaciones de un betalactámico con fosfomicina.

Conclusiones

Más del 95% de cepas de *S. aureus* (incluyendo cepas de SARM) son sensibles a cotrimoxazol. La actividad es bactericida, dependiente de la concentración y la CMI_{90} es $\leq$0,5 mg/L. La presencia de timidina en el medio disminuye la actividad de cotrimoxazol. *S. aureus* produce una termonucleasa que puede generar timidina a partir del DNA procedente de la destrucción de células del pus o del tejido necrótico. Así mismo, cuando la densidad de población bacteriana es elevada, la destrucción de los microorganismos aporta timidina en cantidad suficiente como para interferir con la actividad del cotrimoxazol. La concentración que previene la selección de mutantes resistentes es 8-16 veces superior a la CMI. La exposición prolongada al cotrimoxazol puede originar el

fenotipo de *S. aureus* conocido como variante de colonia pequeña, dependiente de timidina, que es resistente al cotrimoxazol. La asociación de cotrimoxazol con rifampicina puede disminuir la concentración sérica de trimetoprim.

El empleo de dosis altas de cotrimoxazol (5 mg/kg/8h de trimetoprim) puede aumentar la actividad bactericida, disminuir el riesgo de selección de mutantes resistentes y reducir la probabilidad de fracaso por inactivación en presencia de timidina. Sin embargo, estas dosis no están exentas de efectos secundarios, especialmente cuando se utilizan durante periodos prolongados en población de edad avanzada.

Cotrimoxazol se ha empleado con éxito en el tratamiento de la infección estafilocócica de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada. A dosis altas, solo o asociado con rifampicina, cotrimoxazol se ha empleado en el tratamiento de la infección por SARM osteoarticular, sobre material protésico o de osteosíntesis y en algunos casos de meningitis. La experiencia es sin embargo limitada. En comparación con vancomicina, cotrimoxazol ha obtenido resultados de eficacia clínica superponibles a los de ésta, en el tratamiento de la bacteriemia por SARM e inferiores en el tratamiento de la endocarditis.

RECOMENDACIONES:

15. **Cotrimoxazol se incluye entre las posibles alternativas terapéuticas de la infección de piel y partes blandas, de gravedad leve o moderada, producida por SARM (o por SASM en pacientes alérgicos a betalactámicos).**
16. **Si se elige al cotrimoxazol como pauta de tratamiento empírico de una celulitis de posible etiología estafilocócica, debe tenerse en cuenta que no es el tratamiento más apropiado para la infección producida por estreptococo betahemolítico. En caso de duda, una opción posible es asociar cotrimoxazol con amoxicilina.**
17. **No es recomendable el empleo de cotrimoxazol en monoterapia para el tratamiento de las infecciones estafilocócicas que cursan con una carga bacteriana elevada (endocarditis), supuración (meningitis, abscesos) o necrosis tisular (fascitis necrosante), especialmente si no puede realizarse un drenaje y/o desbridamiento completos.**
18. **No es recomendable el empleo de cotrimoxazol en monoterapia para el tratamiento de la infección estafilocócica crónica o recidivante, por la posible existencia de variantes de colonia pequeña.**
19. **Si no puede descartarse la existencia de supuración o necrosis y se indica tratamiento con cotrimoxazol, es aconsejable utilizarlo a dosis altas (5 mg/kg de trimetoprim cada 8-12h por vía oral o iv). Los efectos secundarios de estas dosis limitan a menudo la duración del tratamiento.**
20. **En la infección por SARM (o por SASM en caso de alergia a betalactámicos), producida sobre material protésico o de osteosíntesis y en la osteomielitis crónica, cotrimoxazol por vía oral a dosis de 5 mg/kg de trimetoprim cada 8-12h, en monoterapia o asociado con rifampicina, es una de las posibles alternativas al tratamiento con linezolid solo o asociado con rifampicina. Rifampicina puede disminuir la concetración sérica de trimetoprim y en menor medida la de sulfametoxazol.**
21. **Cotrimoxazol se incluye entre las posibles alternativas a la vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por SARM.**

DAPTOMICINA

Actividad frente a *S. aureus*

Daptomicina es un lipopéptido que tiene actividad bactericida[236-238] sobre población bacteriana en fase de crecimiento logarítmico. A concentraciones elevadas es así mismo activa sobre población en fase de crecimiento estacionario[239,240]. El efecto bactericida es rápido y dependiente de la concentración[238]. En presencia de calcio[241] y a concentraciones de 8-16 veces el valor de la CMI, produce la lisis bacteriana en menos de 2h. La CMI_{90} de *S. aureus* es de 0,5 mg/L, tanto para cepas de SARM como de SASM[155,203,242-247]. Frente a inóculos elevados, la CMI aumenta y el tiempo para alcanzar el efecto bactericida se retrasa varias horas[24,248]. Con todo, los valores siguen siendo mejores que los observados con nafcilina y vancomicina frente a inóculos del mismo tamaño. A diferencia de vancomicina, con daptomicina no se ha descrito el fenómeno de tolerancia[249,250].

La aparición de resistencia a daptomicina se ha observado después de varias semanas de tratamiento con dosis de 4-6 mg/kg, en pacientes que a menudo habían recibido vancomicina y/o tenían un foco de infección con una carga bacteriana elevada (artritis séptica, osteomielitis, endocarditis o tromboflebitis) la presencia de un dispositivo o cuerpo extraño o de tejido mal perfundido[251-262]. La resistencia obedece a la existencia de varias mutaciones de un solo nucleótido, producidas sucesivamente, en diferentes genes (*mprF, yycG*, *rpoB y rpoC*). Cada mutación genera cierto grado de resistencia y la combinación origina cepas totalmente resistentes[263-265] que muestran cambios fenotípicos consistentes en engrosamiento y alteraciones de la fluidez de la pared bacteriana y aumento de la carga positiva de la superficie[266]. El gen *mprF* (*multiple peptide resistance factor*) codifica una enzima que acopla lisina al fosfatidilglicerol (PG). El complejo lisina-fosfatidilglicerol (LPG) resultante es un fosfolípido con carga positiva que se inserta en la lámina externa de la membrana citoplasmática. La mutación de *mprF* aumenta la expresión de la enzima[267] y origina un incremento de la proporción LPG/PG en la membrana celular[268-270]. La mayor carga positiva en la superficie bacteriana disminuye la afinidad por el complejo daptomicina-Ca. El gen *yycG* codifica un sensor histidinquinasa de la membrana celular de *S. aureus* y otras bacterias grampositivas. El hecho de que las mutantes en este gen, sean resistentes a daptomicina sugiere que, al menos en parte, el mecanismo de acción de daptomicina implica la inhibición de la señal producida por el sensor yycG[264]. Otras mutaciones identificadas en cepas resistentes se localizan en los genes *rpoB y rpoC* que codifican las subunidades beta de la RNA polimerasa. La mutación en *rpoB* cursa con un aumento del grosor de la pared y la disminu-

ción de la carga negativa de superficie[271], sin que necesariamente se afecte la sensibilidad a rifampicina

En aislados de SARM con sensibilidad intermedia a vancomicina puede observarse un discreto aumento de la CMI de daptomicina[140,260,271,272]. En cambio, las cepas resistentes a vancomicina por presencia del gen *vanA* son completamente sensibles a daptomicina. Este hecho sugiere que la pérdida de sensibilidad a daptomicina, en cepas con resistencia intermedia a vancomicina, depende probablemente del aumento de grosor de la pared bacteriana[273-275], a menudo inducido por la exposición previa a vancomicina[276]. El engrosamiento de la pared puede limitar la difusión de daptomicina hasta la membrana citoplasmática. Las cepas hetero-VISA pueden ser menos sensibles a daptomicina o presentar resistencia heterogénea en un porcentaje que varía del 15 al 62% según la detección se realice mediante técnicas de microdilución o por E-test[277]. La sensibilidad de las cepas VISA es así mismo variable[262]. No obstante, el aumento de la CMI de vancomicina dentro de los valores de sensibilidad, no se acompaña de cambios significativos en la actividad bactericida de daptomicina[278,279]. Por otro lado, la resistencia es inestable y revierte cuando el microorganismo crece en un medio sin antibiótico[280]. La experiencia clínica avala la eficacia de daptomicina en infecciones producidas por cepas de SARM sensibles a vancomicina con CMI de 1,5-2 mg/L. En un estudio retrospectivo de 547 pacientes con infección por SARM tratados con daptomicina, se observó que la evolución clínica era independiente del valor de la CMI de vancomicina y, en el análisis multivariado, la CMI de vancomicina no predijo el fracaso de daptomicina[281]. Las cepas de SARM tolerantes a vancomicina son sensibles a daptomicina[250].

El desarrollo de resistencia a daptomicina puede acompañarse de un aumento de sensibilidad a cloxacilina (disminución de la CMI en 3-4 diluciones)[282] y a penicilina[256]. En un modelo de endocarditis en conejos producida por cepas de SARM resistentes a daptomicina, la asociación de cloxacilina con daptomicina resultó sinérgica. Así mismo, *in vitro*, se observó sinergia de la asociación, en las curvas de letalidad practicadas con las mismas cepas[282]. Inversamente, en una cepa resistente a daptomicina la depleción de *mprF*, mediante el empleo de un plásmido antisentido, reestableció la sensibilidad a daptomicina y disminuyó la de oxacilina[283].

La aparición de mutantes resistentes ocurre *in vitro* con una frecuencia variable, según el estudio, entre una de cada 10^{6-7}UFC[284,285] y menos de una de cada 10^{10}UFC[286]. La discrepancia probablemente se debe a diferencias metodológicas. En cualquier caso, las mutantes resistentes en un solo paso, muestran incrementos de CMI de 4-8 veces el valor original[284,285]. El riesgo de selección de mutantes menos sensibles puede limitarse obteniendo una concentración de antibiótico libre en el foco infeccioso ≥10 veces superior a la CMI, o asociando un segundo antibiótico que no comparta los mecanismos de resistencia[287,288]. En un estudio en el que se expusieron 6 cepas de SARM, a incrementos progresivos de concentración de daptomicina en el medio de cultivo, la asociación de ésta con concentraciones subinhibitorias de amoxicilina-clavulánico o ampicilina evitó o retrasó la selección de mutantes resistentes, en tanto que gentamicina y rifampicina, a concentración subinhibitoria, no previnieron el desarrollo de resistencia[289]. La aparición de resistencia a daptomicina originó un aumento de 2-4 diluciones de la CMI de gentamicina. Otro estudio de diseño similar, en el que SARM se expuso a daptomicina durante 4 semanas, la asociación con cloxacilina y claritromicina evitó el desarrollo de resistencia durante todo el periodo de estudio. Rifampicina y fosfomicina, a concentraciones ½ de la CMI, evitaron la aparición de resistencia solo durante la primera semana, mientras que linezolid, cotrimoxazol, gentamicina y moxifloxacino, así mismo a concentración ½ de la CMI, no la evitaron[290].

El líquido de diálisis peritoneal tiene un efecto bacteriostático que puede comprometer la actividad de antibióticos activos frente a la pared bacteriana. Utilizando como medio de cultivo líquido de diálisis, se estudió la actividad de daptomicina, cefazolina y vancomicina frente a patógenos comunes en peritonitis asociada a diálisis peritoneal (incluyendo *S. aureus*)[291]. Solo daptomicina resultó bactericida. Cefazolina y vancomicina mostraron actividad bacteriostática. Estos datos se confirmaron en otro estudio en el que se comparó la actividad de daptomicina, vancomicina, teicoplanina y ceftobiprole frente a MRSA en diferentes soluciones utilizadas en la diálisis peritoneal[292]. La actividad de vancomicina, teicoplanina y ceftobiprole resultó de nuevo bacteriostática, en tanto que daptomicina mantuvo la actividad bactericida.

Daptomicina es bactericida frente a SCV en el medio extracelular, aunque la velocidad del efecto bactericida es más lenta que frente al fenotipo normal[293]. Las SCV de crecimiento intracelular son muy poco sensibles a daptomicina. La asociación con rifampicina aumenta significativamente la actividad frente a SCV intracelulares[52,294,295]. La actividad de daptomicina disminuye a pH ≤ 6,4[296].

Daptomicina sola, y especialmente asociada con claritromicina, rifampicina o linezolid es activa frente *S. aureus*, incluyendo SARM, en el seno de biopelículas[297-300] sobre todo, en las fases iniciales de su desarrollo[301]. La actividad es superior a la de otros antibióticos activos frente a SARM (vancomicina, teicoplanina, linezolid y tigeciclina) y puede observarse a concentraciones similares a las obtenidas en el suero, con la dosis de 6 mg/kg/día. En un modelo experimental de infección sobre cuerpo extraño producida por SASM en ratas, daptomicina fue significativamente superior a oxacilina y vancomicina en la reducción de la carga bacteriana determinada al 7º día de tratamiento[302]. *In vitro*, el sellado de catéteres infectados por SARM, utilizando 5 mg/mL de daptomicina con heparina y una solución de carbonato cálcico, eliminó la biopelícula de la luz del catéter en 72 horas, en tanto que el sellado con la misma concentración de vancomicina y heparina no resultó eficaz[303]. A pesar de su elevado peso molecular, el coeficiente de difusión en la biopelícula es del 28% de la difusión en agua[304], hecho que no limita la penetración de daptomicina, de forma significativa.

El efecto bactericida de daptomicina produce poca lisis bacteriana y/o escasa liberación de componentes proinflamatorios de la pared[305]. En un estudio realizado *in vitro*, se determinó la producción de TNF y el acúmulo de NOS inducible, tras la exposición de *S. aureus* a daptomicina, oxacilina, vancomicina y sus asociaciones, en presencia de macrófagos. Tanto daptomicina sola, como las asociaciones que contenían daptomicina, generaron una cantidad significativamente menor de ambos mediadores de la inflamación[306]. En un modelo de meningitis neumocócica en ra-

tas, en el que se comparó el tratamiento con daptomicina frente a ceftriaxona, la desaparición de las bacterias del LCR fue significativamente más rápida en los animales tratados con daptomicina y, tanto la concentración en el LCR de diferentes citocinas, como el daño neurológico, fueron menores[307]. Otros estudios realizados con un diseño similar han obtenido resultados superponibles[308-311].

El efecto sobre la inmunidad de colonización se ha estudiado en ratas bajo tratamiento con vancomicina, linezolid o daptomicina. Vancomicina y linezolid pero no daptomicina, produjeron cambios en la flora anaerobia del colon que facilitaron la colonización por *Klebsiella* productora de betalactamasas de espectro extendido y, en el caso de vancomicina, la colonización por enterococo resistente a ésta[312].

La mayoría de estudios sobre asociaciones de daptomicina con otros antimicrobianos muestran la existencia de un efecto sinérgico o aditivo y, sólo excepcionalmente, antagónico[70]. Se ha registrado sinergia frente a *S. aureus* (SASM y SARM) *in vitro* y en modelos de infección en el animal, con las asociaciones de daptomicina y gentamicina[24,287,313-315], con diferentes betalactámicos[70,72,313,316-321], fosfomicina[318,322], claritromicina[299], cotrimoxazol y linezolid[212,300,323,324]. En un estudio realizado en voluntarios sanos, la asociación de 6 mg/kg de daptomicina con 1 mg/kg de gentamicina no modificó el poder bactericida del suero respecto al obtenido con daptomicina en monoterapia[325]. Las asociaciones con rifampicina, *in vitro*, suelen ser aditivas o indiferentes[287,314]. Los estudios realizados *in vivo*, en modelos de endocarditis por SARM en el animal, muestran resultados aparentemente contradictorios en relación con la duración del tratamiento. Si el resultado de la asociación se determina en las primeras 24-48 horas de tratamiento, se observa cierto antagonismo[326,327]; sin embargo, en el mismo estudio[326], a las 72 h el efecto fue indiferente y, en otro estudio de diseño similar, el resultado a las 96h mostró actividad sinérgica[328]. Los modelos de osteomielitis y de infección sobre cuerpo extraño producida por SARM, indican así mismo un efecto sinérgico en determinaciones realizadas al 4º[329,330], 7º[331,332] u 8º[320] día de exposición a la asociación de daptomicina con rifampicina. La asociación de daptomicina con cloxacilina resultó sinérgica en el tratamiento de la endocarditis en el animal producida por una cepa de SARM resistente a daptomicina[282].

Parámetros de farmacocinética y farmacodinamia. Efectos adversos

La administración iv de una dosis de daptomicina de 4, 6 u 8 mg/kg genera una concentración sérica máxima de 54, 86 y 116 mg/L respectivamente[333]. En estado de equilibrio estacionario la concentración máxima es un 10-15% superior[334]. La semivida de eliminación es de unas 9 horas y el volumen de distribución de 0,1 L/kg. El aumento del agua extracelular incrementa moderadamente el volumen de distribución y reduce la Cmax. En un estudio realizado en pacientes intervenidos de bypass coronario, una dosis de 8 mg/kg, administrada en la inducción anestésica, obtuvo una Cmax de 84 mg/L, con una semivida de eliminación de 13,8 horas y un volumen de distribución de 0,2 L/kg[335]. Así mismo, en pacientes neutropénicos con fiebre, la dosis de 6 mg/kg generó una Cmax de 49 mg/L y el volumen de distribución fue de 0,18 L/kg[336]. En ambos casos, los valores de Cmax fueron sensiblemente inferiores a los observados en voluntarios sanos

En pacientes obesos, la administración de daptomicina en dosis ajustadas al peso real, origina una Cmax y una ABC_{24h} superiores en un 25% y 30% respectivamente, respecto a la población no obesa[337]. En casos de obesidad mórbida (índice de masa corporal >40 kg/m^2), el aumento de la Cmax y del ABC se acercan al 60% del valor observado en pacientes no obesos[338].

El ABC_{24h} es, respectivamente, de 450, 705 y 1.125 mg.h/l para dosis de 4, 6 y 8 mg/kg[333]. El 80% de la dosis se elimina con la orina, en un 50% en forma activa[333,339]. El 92% del fármaco se halla unido a proteínas[340]. La unión es lábil y rápidamente reversible (constante de disociación de la albumina 90,3 micromoles)[341] en contraste con la fijación irreversible a la membrana citoplasmática bacteriana[339]. En presencia de albúmina, la CMI aumenta entre 2 y 8 diluciones[341-344] y se retrasa ligeramente el tiempo necesario para alcanzar el efecto bactericida[343,345,346].

Daptomicina no interfiere con la actividad de las distintas isoformas del CYP450 y no cabe esperar interacciones farmacocinéticas, si se administra con fármacos que utilizan esta vía metabólica[347]. La concentración de daptomicina en el citoplasma de los macrófagos es inferior a la concentración extracelular, probablemente debido a la actividad de la glucoproteína-P[348]. La concentración en el citoplasma de los leucocitos es similar a la sérica[179].

En un estudio realizado en pacientes con pie diabético tratados con daptomicina, la concentración de fármaco libre en el líquido intersticial del tejido celular subcutáneo normal, en el tejido inflamado y en el hueso, determinadas mediante micro-diálisis, fueron similares a la concentración de fármaco libre en plasma[349]. Otros estudios realizados en pacientes diabéticos, han obtenido resultados de penetración tisular similares[350]. En el líquido inflamatorio de ampollas cutáneas producidas con la aplicación tópica de cantárida, el ABC_{24h} fue igual al 68% del ABC_{24h} en plasma[351]. La difusión a través de la membrana hematoencefálica es escasa. En el LCR se obtiene una concentración equivalente al 5% de la sérica[309,352-354]. En un estudio realizado en pacientes neuroquirúrgicos con una derivación externa del LCR, se observó un ABC_{24h} de antibiótico libre en el LCR del 11,5% del valor plasmático[355]. La administración de corticoides puede empeorar la penetración de daptomicina en el LCR[353]. No obstante, a pesar de la limitada penetración a través de la barrera hematoencefálica, el tratamiento con daptomcina fue significativamente superior a vancomicina en un modelo de meningitis estafilocócica en conejos[356].

Daptomicina se une al surfactante pulmonar con mayor avidez que a la membrana citoplasmática de la bacteria[357] y, en pacientes con neumonía neumocócica, el tratamiento con daptomicina resultó significativamente inferior al tratamiento con ceftriaxona[358]. Este hecho se ha confirmado en un modelo de neumonía neumocócica en ratas en el que se observó que la concentración de daptomicina en el líquido de revestimiento alveolar era muy baja[359]. El atrapamiento y acúmulo en el surfactante no parece saturable, al menos hasta dosis de 10 mg/kg. Se ha descrito el desarrollo de neumonía estafilocócica producida por una cepa con CMI de daptomicina de 0,5 mg/L, en un paciente que estaba recibiendo daptomicia a dosis de 10 mg/kg/día[360]. El surfactante,

localizado en la luz alveolar, no limita la actividad de daptomicina, al menos en un grado relevante, en la infección pulmonar producida por vía hematógena. En casos de endocarditis tricuspídea estafilocócica, con embolismos pulmonares sépticos, la respuesta al tratamiento con daptomicina ha sido similar a la obtenida con vancomicina[360].

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) no se han observado variaciones significativas en los parámetros farmacocinéticos y no es necesario ajustar la dosis[361]. Si el filtrado glomerular es inferior a 30 mL/minuto se recomienda reducir la dosis a 6-8 mg/kg cada 48 horas. En pacientes tratados con hemodiálisis puede administrarse una dosis de 6 mg/kg después de cada sesión. Si el periodo entre diálisis es de tres días es necesario aumentar la dosis en un 50% para alcanzar valores de ABC comparables[362]. En la hemodiafiltración y hemodiálisis venosa-venosa continuas puede emplearse una dosis de 8 mg/kg/48 horas[363,364].

El efecto post-antibiótico de daptomicina, es de unas 2,5 horas, y el efecto de concentraciones sub-CMI, oscila entre 3 y más de 12 horas[365-367]. El parámetro farmacodinámico que se relaciona mejor con la eficacia clínica es el ABC_{24h}/CMI. Se alcanza una efectividad máxima, cuando el valor de éste cociente, referido a fármaco libre, es de 50-100 mg.h/L (o >600 mg.h/L referido a fármaco total)[368-371].

En los estudios clínicos de fase III se ha observado un aumento de CK, acompañado o no de mialgias, en cerca del 6% de pacientes tratados con dosis de 6 mg/kg/día[372]. El aumento se produjo, en la mayoría de pacientes, al final de la segunda semana de tratamiento. Valores de Cmin superiores a 24 mg/L se relacionaron significativamente con una mayor probabilidad de elevación de las CK. Si la elevación es superior a 1000 U/l (≥5 veces el límite de normalidad) y se acompaña de síntomas de miopatía o es superior a 2000 U/l, sin síntomas, se recomienda retirar el fármaco. En general, las cifras se normalizan a las 2 semanas de suprimir el tratamiento[373]. Se han descrito casos de neumonía eosinofílica durante el tratamiento con daptomicina[374-376]. La complicación se resuelve al retirar el fármaco[377].

La dosis de 6 mg/kg de daptomicina puede administrarse por vía intravenosa en bolus (2 minutos)[378]. En voluntarios sanos se han ensayado dosis de 10-12 mg/kg/día administradas por vía iv durante 14 días, con buena tolerancia[334]. En una serie de 94 pacientes tratados con 8-10 mg/kg/día durante una media de 15 días, 6 pacientes presentaron efectos adversos posiblemente relacionados con daptomicina, pero solo se suspendió el tratamiento en 2 casos por aumento de CK[379]. En otro estudio en el que se analizó una serie de 61 pacientes tratados con 8 mg/kg/día durante una media de 25 días, tres pacientes, dos de ellos con obesidad mórbida, presentaron un aumento de CK 10 veces superior al valor del límite de normalidad. En los tres casos la toxicidad ocurrió después de 24 días de tratamiento[380]. Finalmente, en una revisión de 250 pacientes tratados con dosis de ≥8 mg/kg/día (dosis media 8,9 mg/kg/día), tres pacientes (1,2%) presentaron efectos adversos de gravedad débil a moderada atribuibles al tratamiento[261].

Las dosis de daptomicina superiores a 6 mg/kg/día, además de ser bien toleradas pueden ser más eficaces. En un estudio realizado *in vitro*, en un modelo que simulaba las vegetaciones de una endocarditis, con una carga bacteriana de SARM de 10^9 UFC/g, se comparó el resultado de la exposición a concentraciones de daptomicina, equivalentes a las obtenidas en humanos con dosis de 6 y 10 mg/kg/día. La dosis de 10 mg/kg fue significativamente más eficaz que la de 6 mg/kg[381]. La experiencia clínica, apoya así mismo el empleo de dosis más altas que las utilizadas en los estudios de fase III. En un análisis retrospectivo de pacientes tratados con daptomicina por infección de piel o partes blandas o bacteriemia estafilocócica, se comparó la evolución clínica de los pacientes que habían recibido dosis de 5 mg/kg con los tratados con dosis de 8 mg/kg. A pesar de que los pacientes tratados con la dosis alta tenían mayor puntuación en la escala de gravedad de APACHE, mostraron una tasa de curación clínica y microbiológica superior, con diferencia significativa[382]. En 13 pacientes, la mayoría tratados previamente con vancomicina seguida de daptomicina a la dosis convencional, la CMI de daptomicina aumento a ≥2 mg/L. Seis de los 13 pacientes curaron al incrementar la dosis de daptomicina[261]. Una experiencia similar se obtuvo en un paciente con endocarditis por SARM con CMI de vancomicina de 4 mg/L y CMI de daptomicina de 2 mg/L. La bacteriemia se negativizó con la asociación de daptomicina 12 mg/kg y rifampicina[383]. En la infección estafilocócica grave o con carga bacteriana elevada, el tratamiento con dosis altas de daptomicina permite: compensar el posible aumento de volumen de distribución del paciente séptico, obtener una actividad bactericida más rápida y disminuir el riesgo de selección de mutantes resistentes[384].

En estudios realizados en ratas a las que se administró tobramicina o gentamicina se advirtió que la adición de daptomicina atenuaba la toxicidad renal del aminoglucósido, definida por los incrementos de creatinina y la gravedad de las lesiones histológicas[385-387]. *In vitro*, se ha observado que daptomicina promueve la fijación de gentamicina al fosfatidilinositol de la bicapa lipídica y contrarresta la inhibición de la actividad de la esfingomielinasa originada por el aminoglucósido[388] por un mecanismo similar al del ácido poliaspártico.

Experiencia en el tratamiento de la infección por *S. aureus*

Experiencia en modelos de infección en animales. En modelos experimentales de endocarditis por SARM en el animal, daptomicina ha obtenido mejores resultados que vancomicina[389,390] en términos de disminución de la carga bacteriana y esterilización de las vegetaciones. La asociación con rifampicina puede mejorar el pronóstico[328,391] frente a la monoterapia. En un modelo de osteomielitis por SARM en conejos, daptomicina administrada en dosis equivalentes a la dosis de 6 mg/kg empleada en el hombre, obtuvo resultados parecidos a los de vancomicina administrada en infusión continua en dosis que generaron una concentración sérica sostenida de 25 mg/L[390]. En el mismo estudio, la asociación de daptomicina con rifampicina resultó sinérgica y superior a la asociación de vancomicina con rifampicina. La eficacia del sellado de catéteres con daptomicina se ha estudiado en un modelo de infección por SASM en ratas[392]. Tras la infección del catéter con una cepa de SASM con CMI de daptomicina de 1 mg/L, se realizaron sellados durante 30 minutos al día, empleando una solución de 5

mg/mL de daptomicina diluida en lactato de Ringer (la solución de Ringer contiene el Ca necesario para que daptomicina sea activa) y se administró tratamiento sistémico en dosis equivalentes a 6 mg/kg/día en el hombre. El cultivo de los catéteres, retirados 24 horas después de 4 días de sellado y tratamiento sistémico, fue negativo.

Experiencia clínica. La eficacia de daptomicina en infecciones complicadas de piel y partes blandas se analizó en dos estudios de fase III, en los que se incluyó un total de 1.092 pacientes (50% con infección por SASM y 10% por SARM). Los pacientes se aleatorizaron a recibir daptomicina 4 mg/kg/día, vancomicina 1 g/12h (en caso de infección por SARM) o cloxacilina 4-12 g/día (en caso de infección por SASM). No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que evolucionaron favorablemente con daptomicina o cloxacilina en la infección por SASM, ni entre daptomicina y vancomicina en la infección por SARM. Sin embargo, el 63% de los pacientes que recibieron daptomicina, pasaron a vía oral entre el 4º y el 7º día de tratamiento, comparado con solo el 33% del grupo tratado con cloxacilina o vancomicina[393]. El subanálisis del conjunto de pacientes con infección por SASM procedentes de Sudáfrica, evidenció una mejoría clínica más rápida de los casos tratados con daptomicina, frente a los tratados con una penicilina resistente a penicilinasas (P=0,04). Así mismo, la duración del tratamiento fue significativamente más corta en la rama de daptomicina[394]. En otro estudio aleatorizado, realizado en fase III, daptomicina se comparó con vancomicina o teicoplanina en una serie de 189 pacientes con infección complicada de piel y partes blandas. La duración del tratamiento iv fue más corta y la erradicación bacteriológica significativamente más alta, en los pacientes tratados con daptomicina[395]. Así mismo, un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 165 pacientes con infección estafilocócica, la mayoría (70%) de origen cutáneo o en tejidos blandos, mostró que el empleo de daptomicina 4 mg/kg/día, permitía reducir significativamente la duración del tratamiento en comparación con vancomicina[396]. La experiencia obtenida en un estudio observacional, retrospectivo (estudio CORE) en el que se analizaron 522 pacientes con infección de piel y partes blandas tratados con daptomicina 4 mg/kg/día, en la mayoría de casos debidos a infección por SARM, confirma los buenos resultados de los ensayos realizados en fase III[397]. En infecciones del sitio quirúrgico registradas en el mismo estudio CORE, daptomicina empleada en una dosis media de 5,5 mg/kg/día consiguió un 91% de eficacia clínica. El 45% de pacientes habían recibido vancomicina con una tasa de fracasos del 24%[398]. En pacientes con una úlcera diabética infectada por microorganismos grampositivos, daptomicina obtuvo porcentajes de éxito clínico y microbiológico similares a los de vancomicina y cloxacilina[399a]. Daptomicina, utilizada a dosis de 10 mg/kg/día durante solo 4 días, se comparó con vancomicina administrada durante una media de 8 días en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas producidas, en la mayoría de casos, por SARM. Las tasas de éxito clínico y de erradicación bacteriológica fueron mejores en la rama de vancomicina pero la diferencia no fue significativa[399b].

La experiencia con daptomicina en el tratamiento de la infección estafilocócica osteoarticular, procede de la publicación de casos aislados y de series pequeñas[400-405] en las que daptomicina se utilizó en dosis 4-6 mg/kg, a menudo asociada con rifampicina y generalmente por fracaso de un tratamiento previo con vancomicina. La revisión de 67 casos de osteomielitis (30 de ellos por SARM) incluidos en el estudio CORE, mostró resultados más favorables con el empleo de dosis de daptomicina >4 mg/kg comparado con los tratados con ≤4 mg/kg (88% *vs* 65%; P= 0.013)[406]. En otro estudio retrospectivo, observacional de 250 pacientes con osteomielitis, los pacientes que recibieron dosis de daptomicina ≥6 mg/kg/día, tuvieron mayor probabilidad de curación (137 de 143, 96%) que los tratados con <6 mg/kg/día (96 de 107, 90%,), p=0,08[407]. En un estudio prospectivo en el que se incluyeron 121 pacientes con bacteriemia estafilocócica complicada, se objetivó la presencia de un foco osteoarticular en 32 casos (18 artritis séptica, 9 osteomielitis vertebral y 7 otros focos). Los pacientes con infección por SARM recibieron de forma aleatoria daptomicina 6 mg/kg/día o vancomicina 1 g/12h asociada a gentamicina 1 mg/kg/8h durante los primeros 4 días. En caso de infección por SASM, daptomicina se comparó con una penicilina antiestafilocócica administrada en dosis de 2 g/4h y asociada así mismo con gentamicina durante los primeros 4 días. Al cabo de 6 semanas de finalizado el tratamiento, la evolución se consideró favorable en 14 de 21 pacientes (67%) en la rama de daptomicina y en 6 de 11 (55%) de los que recibieron vancomicina o una penicilina isoxazólica con gentamicina[408]. Daptomicina se comparó con vancomicina, en una revisión retrospectiva de la experiencia obtenida en un Centro Hospitalario, en el tratamiento de la osteomielitis. El 40% de los pacientes en cada rama terapéutica tenía infección por SARM. La dosis media de daptomicina fue de 5,6 mg/kg/día y el valor medio del valle de vancomicina de 17,7 mg/L. La tasa de recidivas de la infección, a los 6 meses de finalizar el tratamiento, fue del 29% en la rama de daptomicina frente al 61,7% en la de vancomicina (p=0,029)[409]. En un análisis retrospectivo de 71 pacientes con osteomielitis, la mayoría de casos producidos por SARM, daptomicina a dosis de 6 mg/kg/día obtuvo un 94% de resultados favorables[410]. Daptomicina, utilizada en dos regímenes, uno de 6 mg/kg/día y otro de 8 mg/kg/día, se comparó con vancomicina en un estudio prospectivo y aleatorizado, realizado en 75 pacientes con infección de material protésico articular en los que se practicó la sustitución de la prótesis en dos tiempos. En más del 50% de casos el agente etiológico era *S. aureus*. El resultado fue favorable para ambas dosis de daptomicina, pero la diferencia no resultó significativa[411]. Dos pacientes con osteomielities vertebral bacteriémica originada por SARM con sensibilidad disminuida a daptomicina CMI (4 mg/L), curaron con la asociación de cotrimoxazol y daptomicina (10 mg/kg)[323].

En un estudio prospectivo, de asignación aleatoria del tratamiento, en el que se incluyeron pacientes con bacteriemia o endocarditis de etiología estafilocócica, daptomicina se comparó con vancomicina o con una penicilina isoxazólica según se tratara de infección por SARM o SASM respectivamente[412]. Daptomicina se empleó en régimen de monoterapia a dosis de 6 mg/kg/día. Vancomicina 1 g/12h y la penicilina isoxazólica 2 g/4h, se asociaron a gentamicina 1 mg/kg/8h durante los primeros 4 días. En el grupo de pacientes con infección por SASM la evolución fue favorable en 33 de 74 (44,6%) tratados con daptomicina, frente a 34 de 70 (48,6%) de los que recibieron la asociación de penicilina isoxazólica con gentamicina. En caso de infección por SARM curaron 20 de 45 pacientes (44,4%) en la rama de daptomicina frente a 14 de

44 (31,8%) en la de vancomicina. La diferencia, favorable a daptomicina, no fue estadísticamente significativa. En este estudio, el valor medio del valle de vancomicina fue de 14,9 mg/L[413], y la CMI de vancomicina fue de 0,5 mg/L frente al 84% de los aislados y de 1 mg/L frente al 16% restante[414]. Estos datos suponen un valor de ABC_{24h}/CMI de vancomicina >400 al menos en el 85% de pacientes. Se observó deterioro de la función renal en el 11% de los pacientes que recibieron daptomicina frente al 26,3% de los tratados con las asociaciones de penicilina o vancomicina con gentamicina (P=0.004). En conclusión, la monoterapia con daptomicina a dosis de 6 mg/kg/día mostró una eficacia similar a la obtenida con la asociación de una penicilina isoxazólica y gentamicina, en el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis por SASM. En caso de infección por SARM los resultados del tratamiento con daptomicina tendieron a ser mejores que los obtenidos con vancomicina asociada a gentamicina en la infección causada por cepas de SARM con alta sensibilidad a vancomicina (CMI ≤1 mg/L). Se han publicado varios estudios retrospectivos[415-418] en los que se recogieron pacientes con bacteriemia o endocarditis estafilocócica tratados con daptomicina. Se trata de infecciones producidas generalmente por SARM. Daptomicina se utilizó a dosis ≤6 mg/kg/día, a menudo tras el fracaso del tratamiento con vancomicina. Los resultados de estos estudios confirman la eficacia y buena tolerancia de daptomicina en el tratamiento de la endocarditis. El 60% de los pacientes con endocarditis izquierda por SARM (9 de 15 pacientes) y el 75% de los casos de SASM (3 de 4 pacientes) curaron[416]. Dos pacientes con endocarditis por SARM sobre válvula protésica curaron sin cirugía, tratados con daptomicina sola[419] o asociada con rifampicina[420]. Un paciente con infección de un *stent* coronario, producida por SARM, curó con daptomicina a dosis de 12 mg/kg/día administrada durante 41 días[421]. En dos series de pacientes con bacteriemia por SARM, persistente a pesar del tratamiento con vancomicina sola o asociada a otros antibióticos, la monoterapia con daptomicina curó 6 de 7 niños[422] y, asociada con una penicilina isoxazólica, erradicó la bacteriemia en las primeras 24h en 7 de 7 adultos[71]. En un estudio abierto en el que se incluyeron 25 pacientes con infección estafilocócica sobre un cable de marcapaso o desfibrilador, daptomicina administrada a dosis de 8 mg/kg/día, durante una media de 20 días, obtuvo tasas de respuesta clínica y microbiológica favorables en el 80% y 92% de casos respectivamente. Dos pacientes curaron sin retirar el dispositivo[423].

En pacientes oncológicos, daptomicina se comparó con vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por microorganismos grampositivos (incluyendo *S. aureus*) originada en un catéter venoso central. De forma prospectiva se recogieron 40 casos, que recibieron tratamiento con daptomicina y se compararon con 40 controles históricos tratados con vancomicina, con la misma enfermedad, estado de neutropenia y microorganismo. Tanto la resolución de la clínica, como la erradicación bacterológica, fueron significativamente más rápidas en el grupo tratado con daptomicina[424].

En un estudio retrospectivo caso-control, se comparó la eficacia de daptomicina con la de vancomicina, en pacientes con bacteriemia por SARM con CMI de vancomicina >1 mg/L. Cincuenta y nueve pacientes recibieron daptomicina 6 mg/kg/día. De ellos, 58 habían recibido tratamiento previo con vancomicina y se cambiaron a daptomicina, en el 60% de casos, por evolución desfavorable o persistencia de la bacteriemia. Se definió como fracaso clínico la variable compuesta por la mortalidad a los 60 días y/o la persistencia (≥7 días) o recurrencia de la bacteriemia por SARM. Se produjo fracaso clínico en el 31% de los pacientes tratados con vancomicina y el 17% de los tratados con daptomicina (p: 0,084). El subanálisis de los casos con CMI de vancomicina de 2 mg/L mostró una tasa de fracaso clínico del 38% en el grupo de vancomicina frente al 12% en el de daptomicina (p: 0,065). La mortalidad fue significativamente menor en la rama de daptomicina 9% respecto a la de vancomicina 20% (p: 0,046). En el análisis multivariado, el fracaso renal agudo y el tratamiento con vancomicina se asociaron a un riesgo de fracaso clínico, significativamente mayor[425].

La experiencia clínica publicada, en infecciones del SNC por SARM, se limita un caso de meningitis que curó con 6 mg/kg/día de daptomicina[426].

Conclusiones

Daptomicina es un lipopéptido activo frente al 100% de cepas de *S. aureus*, con CMI_{90} de 0,5 mg/L y actividad bactericida dependiente de la concentración. En presencia de calcio y a concentraciones de 8-16 veces el valor de la CMI, el efecto bactericida puede alcanzarse en menos de 2 horas, con escasa lisis bacteriana y poca liberación de componentes proinflamatorios de la pared. El desarrollo de resistencia obedece a mutaciones que suelen originar un aumento de la carga positiva de la superficie bacteriana. Algunos aislados con sensibilidad intermedia a vancomicina pueden mostrar un discreto aumento de la CMI de daptomicina sin que se produzcan cambios significativos en la actividad bactericida de ésta, a diferencia del fenómeno de tolerancia a vancomicina que se observa a menudo con las cepas VISA. *In vitro* aparecen mutantes con CMI 4-8 veces superior al valor original, en una de cada 10^{6-10} UFC. La asociación de daptomicina con concentraciones subinhibitorias de cloxacilina, amoxicilina-clavulánico o ampicilina reduce el riesgo de selección de mutantes resistentes *in vitro*.

La mayoría de asociaciones de daptomicina con otros antimicrobianos, especialmente con betalactámicos y fosfomicina, muestran un comportamiento sinérgico o aditivo. La asociación con rifampicina aumenta significativamente la actividad de daptomicina frente a SCV intracelulares. Daptomicina sola, y especialmente asociada con claritromicina, linezolid o rifampicina, es activa frente *S. aureus*, en el seno de biopelículas.

El parámetro farmacodinámico que se relaciona mejor con la eficacia es el ABC_{24h}/CMI, con un valor óptimo a partir de 600 mg.h/L. La administración iv de una dosis de daptomicina de 4, 6 u 8 mg/kg genera una concentración sérica máxima de 54, 86 y 116 mg/L y un ABC_{24h}, de 450, 705 y 1.125 mg.h/L respectivamente. La semivida de eliminación es de unas 9 horas y el volumen de distribución de 0,1 L/kg. En pacientes obesos, la administración de daptomicina en dosis ajustadas al peso total, origina valores de Cmax y ABC superiores en un 25%, respecto a la población no obesa. El incremento puede llegar al 60% en pacientes con obesidad mórbida. El 92% del fármaco se liga a la albúmina con una unión lábil y rápidamente reversible.

El 80% de la dosis se elimina con la orina, en un 50% en forma activa. Daptomicina no interfiere con la actividad de las distintas isoformas del CYP450

La difusión a través de la membrana hematoencefálica es pobre. Daptomicina se une al surfactante pulmonar con mayor avidez que a la membrana citoplasmática de la bacteria. La unión no parece saturable, al menos hasta dosis de 10 mg/kg. Sin embargo, este fenómeno no limita la actividad de daptomicina, en el tratamiento de los embolismos pulmonares sépticos. No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o con filtrado glomerular superior a 30 mL/minuto. Si el filtrado es >30 mL/minuto puede prescribirse una dosis de 6-8 mg/kg/48h.

Los estudios clínicos de fase III se han realizado con dosis de 4-6 mg/kg/día, que pueden administrase por vía iv en bolus. Sin embargo, dosis de 8-12 mg/kg/día, además de ser bien toleradas han demostrado ser más eficaces, tienen menor riesgo de selección de mutantes resistentes y evitan la posible infradosificación relacionada con el frecuente aumento del volumen de distribución que se observa en el paciente crítico.

En estudios practicados en ratas se ha observado que daptomicina puede atenuar la toxicidad renal de los aminoglucósidos

Daptomicina, empleada en dosis de 4-6 mg/kg/día, se ha comparado con vancomicina, teicoplanina o cloxacilina, en varios estudios aleatorizados, en los que se incluyeron pacientes con infección complicada de piel y partes blandas, bacteriemia o endocarditis, de etiología estafilocócica y en estudios abiertos de casos de infección estafilocócica osteoarticular o sobre material protésico. Los resultados clínicos y las tasas de erradicación microbiológica, en los pacientes que recibieron daptomicina, han sido superponibles o superiores a los obtenidos con las pautas consideradas de elección. La toxicidad renal fue significativamente inferior en la rama de daptomicina respecto a la de vancomicina. La experiencia con el empleo de dosis de 8-10 mg/kg es muy favorable pero no se han publicado estudios prospectivos, comparativos con vancomicina.

RECOMENDACIONES:

22. **Daptomicina es el tratamiento de elección de la bacteriemia por SARM (o SASM en el paciente con alergia anafiláctica a betalactámicos), primaria o asociada a un catéter. (Consultar las indicaciones de vancomicina en la recomendación 60).**
23. **Daptomicina, a dosis de 10 mg/kg/día, sola o asociada a otros antimicrobianos, es el tratamiento de elección de la endocarditis por SARM (o SASM en el paciente con alergia anafiláctica a betalactámicos). En caso de infección sobre válvula nativa es aconsejable la asociación con fosfomicina y/o gentamicina (según la sensibilidad de la cepa y el riesgo de deterioro de la función renal). En caso de infección sobre válvula protésica añadir rifampicina a la pauta anterior.**
24. **En la endocarditis izquierda por SASM y en la infección de cualquier otra localización que curse con criterios de sepsis grave, cabe considerar la adición de daptomicina al tratamiento con cloxacilina cuando:**
    - **a) la CMI de vancomicina frente a la cepa aislada es >1 mg/L (E-test),**
    - **b) se quiere evitar el empleo de gentamicina por el riesgo de toxicidad renal (el paciente recibe otros fármacos potencialmente nefrotóxicos o el filtrado glomerular es <50 mL/minuto),**
    - **c) la infección cursa con criterios de sepsis grave,**
    - **d) la bacteriemia se prolonga >5-7 días.**
25. **Daptomicina a dosis de 8-10 mg/kg/día, asociada a rifampicina, se incluye entre las pautas de elección para el tratamiento inicial, por vía intravenosa, de la infección por *S. aureus* (SARM o SASM) sobre prótesis articular o material de osteosíntesis.**
26. **La bacteriemia persistente (>5-7 días) por SARM (o SASM en el paciente con alergia anafiláctica a betalactámicos), sin foco endovascular aparente, puede tratarse con daptomicina asociada a un segundo antibiótico antiestafilocócico (cloxacilina, linezolid o fosfomicina) con o sin rifampicina.**
27. **Daptomicina, en monoterapia o asociada con clindamicina o linezolid, es una de las pautas de tratamiento de la infección grave de piel y partes blandas, producida por SARM (o SASM en el paciente con alergia anafiláctica a betalactámicos), especialmente si ésta cursa con bacteriemia.**
28. **En situaciones que cursan con un aumento significativo del volumen de distribución (aumento del agua extravascular), ha de considerarse el empleo de una dosis inicial de daptomicina de 10 mg/kg (peso corporal total), con independencia de la función renal y de la localización y gravedad de la infección.**
29. **En las siguientes situaciones daptomicina debe emplearse a dosis de mantenimiento de 10 mg/kg/día:**
    - **a) infección que cursa con criterios de sepsis grave,**
    - **b) foco infeccioso con carga bacteriana potencialmente elevada (endocarditis, osteomielitis).**
30. **En pacientes con obesidad mórbida (IMC ≥40 kg/m^2), es aconsejable no sobrepasar la dosis de daptomicina de mantenimiento de 8 mg/kg/día.**
31. **El catéter vascular infectado por *S. aureus* debe retirarse. Si no es posible la retirada inmediata, debería procederse al sellado. Daptomicina, diluida en lactato de Ringer, se incluye entre las pautas de primera elección.**

FOSFOMICINA

Actividad frente a *S. aureus*

Fosfomicina es activa frente al 95% de aislados de *S. aureus*, con independencia de la sensibilidad a meticilina[427,428]. La CMI_{50} es

de 2-8 mg/L y la CMI_{90} de 16-32 mg/L[428,429]. Ejerce un efecto bactericida, tiempo-dependiente, que tiende a ser superior en condiciones de anaerobiosis (como las observadas en el interior de abscesos o en el seno de biopelículas). Permanece activa a pH ácido. Frente a la mayoría de bacterias, el valor de la CMB es similar al de la CMI o una o dos diluciones superior. El efecto post-antibiótico frente a *S. aureus* es aproximadamente de una hora.

Fosfomicina inhibe la enzima fosfoinolpiruvato sintetasa, que interviene en la fase inicial de la síntesis del peptidoglucano, en el citoplasma de la bacteria. El paso de fosfomicina al interior de la bacteria se produce mediante dos sistemas de transporte activo, uno relacionado con el transporte de alfa-glicerofosfato y otro en relación con el transporte de glucosa-6-fosfato (G6P). El primero se expresa de forma constitutiva y el segundo es inducible, principalmente por la presencia de G6P en el medio. En el LCR la actividad de fosfomicina disminuye cerca de 8 veces, probablemente debido a la falta de G6P[430].

La mayoría de asociaciones de fosfomicina con otros antibióticos son sinérgicas o aditivas frente a *S. aureus*[431,432]. *In vitro*, fosfomicina ha mostrado sinergia asociada con oxacilina[63], ampicilina, imipenem[66,433], cefmetazol[434], cefalotina, cefotaxima, cefradina, cefoxitina[68,69], cefpiroma[435], linezolid[436,437], daptomicina[318], minociclina, ofloxacino[66,438], vancomicina y gentamicina[439]. En un modelo de meningitis[65] y en otro de infección de coágulos de fibrina implantados en el tejido subcutáneo[64], ambos realizados en conejos y producidos por SARM, el tratamiento con la asociación de fosfomicina y cefotaxima se mostró superior a cada uno de los componentes por separado. Las asociaciones de fosfomicina con vancomicina y de fosfomicina con gentamicina, empleadas en el tratamiento de la endocarditis por SARM en conejos, fueron superiores a la monoterapia con cualquiera de ellos, en cuanto a reducción de la mortalidad y del número de verrugas esterilizadas al final del tratamiento[439]. En un modelo de endocarditis por SARM en ratas, la asociación de fosfomicina con pefloxacino obtuvo una mayor tasa de esterilización de las vegetaciones y evitó la selección de mutantes resistentes, fenómeno que se observó en el 36% de animales tratados con fosfomicina en monoterapia[440]. Las asociaciones de fosfomicina con linezolid, vancomicina y especialmente con imipenem, se mostraron sinérgicas en un modelo de peritonitis en ratas producida por una cepa de SARM heteroVISA[67].

La actividad de asociaciones de fosfomicina con otros antibióticos se ha estudiado también en modelos de biopelículas producidas por SARM[441], y frente a *S. aureus* en el citoplasma de leucocitos[442]. En el primer caso, fosfomicina se asoció con arbekacina y la biopelícula se desarrolló en la superficie de un cuerpo extraño implantado en el tejido subcutáneo de ratas. La asociación originó cambios estructurales en la biopelícula y redujo el número de bacterias viables con mayor intensidad y/o frecuencia que la monoterapia[441]. Fosfomicina resultó así mismo sinérgica con linezolid, vancomicina y teicoplanina en biopelículas de SARM[432]. La asociación de fosfomicina con rifampicina fue sinérgica en la eliminación de *S. aureus* del citoplasma de leucocitos[442].

El desarrollo de resistencia a fosfomicina puede deberse a mutaciones cromosómicas que afectan a la actividad de los sistemas de transporte hacia el interior de la bacteria o a la adquisición de plásmidos que codifican enzimas inactivantes. El primer mecanismo es raro en *S. aureus*. La resistencia plasmídica está determinada por el gen *fosB*, localizado en un transposón. *FosB* codifica una enzima de expresión constitutiva que inactiva a fosfomicina en el citoplasma de la bacteria[431,443]. A pesar de que en algunos países, fosfomicina se ha utilizado ampliamente y durante muchos años, la tasa de resistencias se ha mantenido estable. Probablemente el coste biológico de la resistencia es elevado y las bacterias resistentes, en ausencia del antibiótico, revierten al fenotipo sensible. El hecho de que la resistencia cromosómica sea infrecuente en *S. aureus* hace poco probable el desarrollo de resistencia durante el tratamiento, si se emplea la dosis de fosfomicina apropiada, en función de la CMI de la cepa aislada. En tres estudios realizados con modelos de infección por SARM en el animal, no se observó la aparición de resistencia cuando fosfomicina se empleó en monoterapia[439,444,445]. De estos tres estudios, en dos la CMI de fosfomicina frente a la cepa de *S. aureus* empleada era de 0,5 mg/L y el antibiótico se utilizó a dosis altas[444,445]. En estas circunstancias, la concentración del antibiótico probablemente superó la concentración que previene la selección de mutantes. En el tercer estudio se utilizó una cepa con CMI de fosfomicina de 8 mg/L, sin embargo, el tratamiento se limitó a solo 5 días[439]. El único trabajo en el que se observó la aparición de resistencia a fosfomicina fue en un modelo de endocarditis por SARM realizado en ratas en el que se obtuvo una concentración sérica máxima de fosfomicina de tan solo 30 mg/L y se empleó una cepa cuya CMI era de 4 mg/L[440]. Las condiciones de este estudio eran propicias para generar resistencia a la mayoría antibióticos antiestafilocócicos empleados en monoterapia.

Parámetros de farmacocinética y farmacodinamia. Efectos adversos

Dosis de fosfomicina de 4-8 g administrados por vía iv en 20-30 minutos originan un pico sérico de 240-440 mg/L, respectivamente[446-448]. La semivida de eliminación es de 2-3 h. Fosfomicina no se metaboliza y el 95% se elimina con la orina (por filtración glomerular). El parámetro farmacodinámico que se relaciona con la eficacia clínica es el tiempo de permanencia de la concentración sérica por encima de la CMI, con un valor óptimo a partir del 40-50% del intervalo entre dos dosis consecutivas[431]. El punto de corte de sensibilidad para *S. aureus* es de ≤32 mg/L. En un paciente de 70 kg y función renal normal, con la dosis de 2 g/6h iv, administrada en media hora, se obtiene un valle en torno a 20 mg/L, que puede ser apropiado para el tratamiento de la infección producida por cepas con CMI de 4-8 mg/L. Si la CMI es de 16-32 mg el tratamiento debe hacerse con dosis de 200-300 mg/kg respectivamente (máximo 400 mg/kg/día) administrados en infusión continua o repartidos en tres dosis (4-8 g/8h) administradas en infusión lenta (4h). El tratamiento de la infección localizada en áreas de acceso limitado (meninges, globo ocular, colecciones no drenadas o con drenaje incompleto) requiere así mismo el empleo de dosis altas. Estas pautas de dosificación, aseguran la obtención de una concentración sérica 4 veces superior a la CMI, durante casi todo el intervalo de tiempo entre dosis consecutivas, por lo que cabe esperar una actividad antibacteriana óptima frente a la población sensible. Sin embargo, a menudo no se alcanza el valor de la CPM, por lo

que fosfomicina no debería emplearse en monoterapia, excepto en caso de infección producida por cepas con CMI ≤1 mg/L.

En pacientes a los que se realiza hemofiltración venosa-venosa continua, la dosis de 8 g/12h obtiene un pico sérico de 443 mg/L y un valle de 103 mg/L[448]. No hay que modificar la dosis para aclaramientos de creatinina superiores a 40 mL/min. Entre 20 y 40 mL/min se recomienda administrar 4 g/12h, entre 10 y 20 mL/min 4 g/24h y ≤10 mL/min 2 g/24h, junto con una dosis de 2-4 g después de cada sesión de hemodiálisis.

Fosfomicina es una molécula hidrosoluble, de bajo peso molecular (138 g/mol) y escasa fijación proteica (<5%). Estas características, facilitan la difusión rápida al líquido intersticial de los tejidos y la obtención de un volumen de distribución similar al del agua extracelular. Estudios realizados mediante microdiálisis, en pacientes con sepsis y ventilación mecánica ingresados en una UCI, indican que, tras la administración iv de 8 g de fosfomicina, la concentración pico en el líquido intersticial del tejido muscular es del 70% del pico sérico[449]. En pacientes diabéticos con celulitis, la concentración en el líquido intersticial del tejido sano fue similar a la del tejido inflamado y, en ambos casos, la concentración se acercó al 50% de la concentración sérica[450]. En otro estudio realizado también en pacientes diabéticos, la difusión al tejido celular y al hueso, expresada como el porcentaje del área bajo la curva sérica, fue respectivamente del 76% y 43%[451]. Así mismo, en el intersticio del tejido pulmonar se alcanzan concentraciones equivalentes al 60% de la sérica[446]. La difusión al LCR[452] y al humor acuoso[453] es algo superior a la observada con otros antibióticos hidrosolubles como los betalactámicos. La concentración pico en el LCR es de aproximadamente el 15% del pico sérico y el valor del área bajo la curva del 25% de la obtenida en suero[452]. Con las meninges inflamadas la penetración en el LCR mejora y se alcanzan valores del 25% de los séricos[454].

Por término medio, la concentración máxima de fosfomicina en el interior de los abscesos, es del 20% de la concentración sérica y la semivida de eliminación es unas 10 veces mayor que la medida en suero. Sin embargo, existe una variabilidad interindividual muy amplia en la capacidad de difusión a colecciones supuradas, probablemente debido a variaciones de permeabilidad de la pared del absceso, determinadas por el grosor, grado de vascularización y viscosidad del contenido y, en menor grado, por el valor de la relación área de la superficie/volumen[447]. Con una dosis inicial de carga de 10-12 g y dosis de mantenimiento de 8 g cada 8 horas, en estado de equilibrio estacionario, en el interior de un absceso puede alcanzarse una concentración de fosfomicina de 182 ± 64 mg/L[447]. Fosfomicina disódica tiene un pKa de 6,4. El pH de los abscesos oscila entre 5,5 y 7,2. Si el absceso tiene un pH inferior a 6,4, la fracción de fosfomicina no disociada excede a la disociada y escapa del absceso a mayor velocidad que penetra[455].

Fosfomicina penetra en el citoplasma de los leucocitos mediante transporte activo. La relación entre concentración intra y extracelular, en los leucocitos polimorfonucleares es de 1,8[442].

La sal disódica de fosfomicina, empleada en la formulación para uso iv, contiene 13,5 mEq (330 mg) de sodio por gramo. La administración de dosis altas en 30-60 minutos, por vía iv, puede causar hipopotasemia[456]. El riesgo de hipopotasemia es menor si fosfomicina se administra en infusión lenta (4 h) o continua, junto con suplementos de potasio. Fosfomicina puede atenuar la nefrotoxicidad originada por aminoglucósidos, vancomicina, anfotericina B, polimixinas, ciclosporina y cisplatino[428,457]. No se han descrito interacciones significativas con otros fármacos y los efectos adversos son poco importantes[456]. El empleo de dosis altas a través de una vena periférica puede producir flebitis.

Experiencia en el tratamiento de la infección por *S. aureus*

En modelos de osteomielitis aguda en ratas, producida por SARM, fosfomicina administrada durante 4 semanas, obtuvo tasas de curación del 80%[445] y 90%[444]. En ambos estudios se utilizó una cepa de *S. aureus* con CMI de fosfomicina de 0,5 mg/L y la dosis de fosfomicina de 150 mg/kg iv en el primer caso y de 75 mg/kg intraperitoneal en el segundo, alcanzó concentraciones séricas elevadas. En ningún caso se observó el desarrollo de resistencia al final del tratamiento.

La experiencia clínica con el empleo de fosfomicina en el hombre se fundamenta, principalmente, en estudios en los que ésta se ha utilizado asociada con diferentes betalactámicos o con clindamicina, mayoritariamente para tratamiento de infecciones producidas por bacilos gramnegativos o infecciones polimicrobianas[444]. En el tratamiento de la infección estafilocócica se han publicado series pequeñas de pacientes con osteomielitis o espondilodiscitis, tratados con fosfomicina en monoterapia o con diferentes asociaciones, con resultados aparentemente favorables. Fosfomicina se empleó como monoterapia en el tratamiento de 60 pacientes con osteomielitis crónica postraumática, el 42% de los casos debidos a SASM con una CMI_{90} de 2 mg/L. Los resultados se consideraron buenos en opinión de los autores, en el 55% de los casos[458]. La asociación de fosfomicina con cefotaxima se empleó con éxito en el tratamiento de 12 casos de infección por SARM (bacteriemia, infección osteoarticular o meningitis) y 8 casos de meningitis por SASM[68]. En una revisión retrospectiva de la evolución de 103 niños con osteomielitis aguda, en más de la mitad de los casos de etiología estafilocócica, el tratamiento con fosfomicina (200 mg/kg) obtuvo tasas de curación clínica similares a las obtenidas con el empleo de un betalactámico o con la asociación de ambos[459].

Conclusiones

Fosfomicina tiene actividad bactericida, tiempo-dependiente, frente al 95% de aislados de *S. aureus*. La CMI_{90} es de 16-32 mg/L. La actividad se mantiene a pH ácido y en condiciones de anaerobiosis y requiere la presencia de G6P en el medio. La mayoría de asociaciones de fosfomicina con otros antibióticos son sinérgicas o aditivas frente a *S. aureus* tanto en crecimiento planctónico como sésil. El desarrollo de resistencia en *S. aureus* suele ser de origen plasmídico.

El parámetro farmacodinámico asociado a eficacia clínica es el tiempo de permanencia de la concentración sérica por encima de la CMI, con un valor óptimo a partir del 40-50% del intervalo entre dosis consecutivas. La dosis apropiada depende de la localización de la infección y de la CMI frente al microorganismo causal. Para el tratamiento de la infección por cepas con CMI de fosfomicina de

4-8 mg/L puede utilizarse una dosis de 2 g/6h. Si la CMI es de 16-32 mg se necesitan dosis de 200-300 mg/kg/día respectivamente (máximo 400 mg/kg/día) administrados en infusión continua o repartidos en tres dosis (4-8 g/8h) administradas en infusión lenta (4 h). Si la infección se localiza en áreas de acceso limitado (meninges, globo ocular, colecciones no drenadas o con drenaje incompleto) deben emplearse así mismo dosis altas. Las dosis recomendadas en función de la CMI del microorganismo causal aseguran una concentración sérica 4 veces superior al valor de ésta durante casi todo el intervalo de tiempo entre dosis consecutivas, por lo que cabe esperar una actividad antimicrobiana óptima frente a la población sensible. Sin embargo, a menudo no se alcanza el valor de la CPM. Fosfomicina no debería emplearse en monoterapia, excepto en caso de infección por cepas con CMI ≤1 mg/L. Las dosis altas pueden originar flebitis por lo que deben infundirse a través de una vena central.

La sal disódica de fosfomicina, empleada en la formulación para uso iv, contiene 13,5 mEq (330 mg) de sodio por gramo. Fosfomicina puede atenuar la nefrotoxicidad de aminoglucósidos, vancomicina, anfotericina B y polimixinas.

En el tratamiento de la infección estafilocócica se han publicado series pequeñas de pacientes con osteomielitis o espondilodiscitis, algunas en población pediátrica, tratados con fosfomicina en monoterapia o con diferentes asociaciones, con resultados favorables.

RECOMENDACIONES:

32. Las asociaciones de fosfomicina con la mayoría de antibióticos activos frente a *S. aureus,* suelen ser sinérgicas o aditivas y excepcionalmente son antagónicas. Cabe considerar el empleo de asociaciones con fosfomicina en las siguientes situaciones:

a) infecciones localizadas en áreas en las que la difusión del antibiótico es limitada (LCR, globo ocular, abscesos y otras colecciones supuradas cuando el drenaje es difícil o incompleto),

b) endocarditis del lado izquierdo e infecciones que cursan con criterios de sepsis grave, producidas por SARM,

c) infección de gravedad moderada o alta producida por una cepa de SARM con sensibilidad en el límite alto (punto de corte): CMI de vancomicina de 2 mg/L, daptomicina de 1 mg/L o linezolid de 4 mg/L ,

d) infección de gravedad moderada o alta producida por una cepa de SASM con CMI de vancomicina >1 mg/L.

33. La dosis de fosfomicina debe adaptarse a la CMI de ésta frente a la cepa causal de la infección. Para el tratamiento de la infección producida por cepas con CMI de fosfomicina de 4-8 mg/L puede utilizarse una dosis de 2 g/6h. Si la CMI es de 16-32 mg se necesitan dosis de 200-300 mg/kg/día respectivamente (máximo 400 mg/kg/día, referido a peso corporal ajustado) administrados en infusión continua o repartidos en tres dosis (4-8 g/8 h) administradas en infusión lenta (4 h).

34. En caso de meningitis, endoftalmitis o colección supurada no drenada o con drenaje incompleto, fosfomicina debe emplearse en dosis altas (300-400 mg/kg/día, referido a peso corporal ajustado).

35. Fosfomicina no debe emplearse en monoterapia para tratamiento de la infección estafilocócica, especialmente si la CMI de la cepa causal es >1 mg/L.

36. La sal disódica de fosfomicina, empleada para administración iv, contiene 13,5 mEq (330 mg) de Na por gramo. Las dosis elevadas (4-8 g/8h) pueden originar sobrecarga de sodio e hipopotasemia.

37. La administración de fosfomicina en infusión lenta (4 h) o continua, permite optimizar la actividad antimicrobiana y reduce el riesgo de hipopotasemia.

LINEZOLID

Actividad frente a *S. aureus*

Linezolid tiene actividad bacteriostática frente a *S. aureus*, tanto sensible como resistente a meticilina, con una CMI_{90} de 2 mg/L[203,245,246,460-467]. En España, el 99,8% de los aislados de SARM son sensibles a linezolid[157,158,468]. La actividad de linezolid es menor frente a la población de *S. aureus* en el seno de biopelículas[298,469] y frente a microorganismos intracelulares[162], especialmente ante el fenotipo SCV[50]. La asociación de linezolid con rifampicina es moderadamente sinérgica frente a SCV intracelulares[52]. En un modelo de neumonía por SARM en cerdos sometidos a ventilación mecánica, el tratamiento sistémico con linezolid resultó significativamente superior al tratamiento con vancomicina en la capacidad de limitar la formación de una biopelícula en la superficie luminal del tubo endotraqueal[470].

La actividad de linezolid no se modifica en condiciones de anaerobiosis[471] o por variaciones del pH entre valores de 5,4 y 7,4[472]. Linezolid disminuye la producción de LPV[56,57] y de otros factores de virulencia, incluyendo las enterotoxinas A y B, autolisinas y hemolisinas alfa y beta[23,160,473] y super-antígenos[474]. El efecto probablemente es debido a la inhibición de la síntesis proteica y se observa incluso a concentraciones subinhibitorias[475]. En un modelo de neumonía estafilocócica en ratas, originada por cepas productoras de LPV, la concentración de citocinas proinflamatorias fue significativamente menor en los animales tratados con linezolid respecto de los que recibieron vancomicina. Así mismo, los resultados fueron favorables para linezolid en el grado de reducción de la carga bacteriana y en la tasa de supervivencia de los animales[476].

La resistencia de *S. aureus* a linezolid puede deberse a cambios estructurales del RNAr 23S o de algunas proteínas de la subunidad ribosómica 50S[477]. Se han descrito mutaciones en varios nucleótidos del dominio V del RNAr situados en el lugar de unión de linezolid y en nucleótidos distantes que pueden modificar la estructura tridimesional del dominio V e interferir así mismo con la afinidad por el antibiótico. La mayoría de especies bacterianas de importancia clínica tienen múltiples copias del gen que codifica el RNAr. *S. aureus* posee 5 o 6 operones que codifican el RNAr. La resistencia se desarrolla progresivamente, por acúmulo

de mutaciones en varios alelos y/o por la recombinación de genes homólogos[478-480]. El estudio de una cepa de *S. aureus* con mutaciones en cuatro de cinco copias del RNAr23S mostró que, tras varios pases en agar sin antibiótico, la cepa recuperaba la sensibilidad a linezolid, pero mantenía una copia de RNA mutado y, al reexponerla al antibiótico, la resistencia emergía con rapidez[481]. Un segundo mecanismo de resistencia es el mediado por el gen *cfr* (chloramphenicol-florfenicol resistance) transmitido por plásmidos y transposones. Las cepas de *S. aureus* resistentes a linezolid, identificadas hasta la fecha en muestras clínicas, tienen el gen integrado en el cromosoma[482,483]. Este gen codifica una metiltransferasa que añade grupos metilo en la adenina en posición A2503 del RNAr 23S. El fenotipo de resistencia originado abarca a 5 clases de antibióticos que se unen en lugares parecidos del centro peptidil-transferasa (anfenicoles, lincosamidas, oxazolidinonas, pleuromutilinas y estreptogramina A; fenotipo $PhLOPS_A$)[482,484,485]. El gen *cfr* confiere además resistencia a macrólidos con anillo de 16 átomos (josamicina y espiramicina). La presencia de *cfr* no parece influir en la velocidad de multiplicación bacteriana[486], lo que unido a su capacidad de propagación horizontal, le otorga una alta posibilidad de extensión. Un tercer mecanismo de resistencia, menos frecuente, es la aparición de mutaciones en algunas proteínas ribosómicas como la L3 situada en la superficie de la subunidad 50S, la proteína L4 situada relativamente cerca del centro peptidil-transferasa, en el túnel a través del cual el péptido naciente sale del ribosoma y en la proteína L22[477,487].

La CPM de linezolid, en cepas de SARM comunitario[176] o en cepas con el fenotipo de alta capacidad de mutación[488], es unas 4 a 8 veces superior al valor de la CMI. La existencia de un fenotipo mutante en la población natural de *S. aureus* es inferior al 0,2%[489]. Sin embargo, en cepas procedentes de pacientes con fibrosis quística puede llegar a ser del 14%[490].

In vitro, las asociaciones de linezolid con otros antimicrobianos activos frente a *S. aureus*, suelen ser indiferentes, con menor frecuencia antagónicas y raramente sinérgicas[491]. Linezolid puede antagonizar *in vitro* la actividad de las fluorquinolonas[436,492,493], gentamicina y vancomicina[493-495] frente a *S. aureus*. *In vivo*, la asociación de linezolid con vancomicina resultó antagónica en un modelo de endocarditis en conejos[496] e indiferente en un modelo de peritonitis en ratas[497], ambos producidos por SARM. La asociación con gentamicina fue sinérgica en la endocarditis por SARM en conejos[498]. Las asociaciones con rifampicina *in vitro*, son indiferentes[436,492,493,499] o, con menor frecuencia, antagónicas[204]. En un modelo de endocarditis por SARM en conejos, la asociación resultó indiferente[500]. Rifampicina y ácido fusídico son particularmente efectivos para retrasar la selección de mutantes resistentes a linezolid[493,501], a su vez linezolid puede evitar la aparición de resistencia a rifampicina[499]. La asociación de linezolid con un carbapenem, empleado a concentraciones subCMI, fue sinérgica frente a SARM tanto *in vitro* como en un modelo de endocarditis en conejos[502,503] y de peritonitis en ratas[497]. Sin embargo, no se observó sinergia cuando la asociación se testó frente a cepas sensibles a meticilina[503]. La asociación de linezolid con fosfomicina puede ser así mismo sinérgica[67,432,436]. La asociación con daptomicina resultó sinérgica *in vitro* en un modelo de biopelícula producida por SARM[300].

Parámetros de farmacocinética y farmacodinamia. Efectos adversos

Linezolid, administrado por vía oral, tiene una biodisponibilidad cercana al 100%, incluso cuando se emplea en forma de suspensión en pacientes que reciben nutrición enteral[504]. La absorción no se modifica por la administración simultánea de antiácidos y apenas se influye si se ingiere con comida[505a]. Con la administración de 600 mg/12h por vía oral o iv, se obtiene un pico sérico de 12 mg/L con la primera dosis y de 18 mg/L tras un régimen de dosis múltiples, debido a una disminución progresiva del aclaramiento en cerca del 75% respecto al valor basal, probablemente por autoinhibición de su metabolismo[505b]. La concentración mínima (valle), tras las primeras dosis, a menudo es inferior a 2 mg/L[506], especialmente en pacientes críticos[507] o con un filtrado glomerular >80mL/min. La misma dosis, administrada en infusión continua, genera una concentración sérica sostenida de 9 mg/L[507]. La semivida de eliminación es de 5-6 h y el ABC_{24h} en estado de equilibrio estacionario es de 200 mg.h/L[508,509]. En pacientes obesos se obtienen valores ligeramente inferiores, que pueden ser insuficientes en caso de infección por una cepa con CMI de 4 mg/L[510]. Rifampicina puede disminuir la concentración sérica de linezolid[511-513], por inducción de la actividad de la glucoproteína-P en el epitelio intestinal[514] o por inducción de enzimas hepáticos del citocromo P450[515]. En cambio, fármacos como claritromicina[516], omeprazol, amiodarona y amlodipino[506] pueden aumentar la concentración sérica de linezolid, probablemente por inhibición de la actividad de estos procesos.

La molécula de linezolid es de tamaño pequeño (peso molecular 337 Da), se une a proteínas en un 30% y tiene propiedades anfifílicas. Estas características le confieren una excelente capacidad de difusión al espacio intersticial del tejido celular subcutáneo y músculo[509,517], incluso en pacientes con sepsis grave o shock séptico[518], al tejido perinecrótico en infecciones del pie diabético[519-522], al hueso[523], líquido articular[524] y lecho quirúrgico[525]. La concentración en el líquido de revestimiento alveolar es igual[526,527] o superior a la sérica[528,529] y en la bilis es aproximadamente el doble de la concentración sérica[530]. Difunde bien a través de las barreras hematoencefálica y hematorretiniana. Tras la administración de una dosis de 600 mg por vía oral[531] o iv[532], la concentración en el humor acuoso es de 5 mg/L. En el vítreo, se consigue una concentración similar después de administrar dos dosis de 600 mg con un intervalo de 12 h[533,534]. La concentración máxima en el LCR es del 70-80% de la Cmax sérica y el ABC_{24h} es similar a la sérica[535-540]. La concentración en el citoplasma celular es de un 70% de la concentración sérica.

El volumen de distribución de linezolid es de 0,7 L/kg. Varía ligeramente con los cambios de volumen del líquido intersticial que se observan en el paciente crítico o con sepsis grave[508,518,541]. Sin embargo, el ABC_{24h} puede disminuir de forma significativa[542] y muestra una variación interindividual importante[543,544], que justifica la conveniencia de medir la concentración sérica en determinadas situaciones que se comentan más adelante.

En estado de equilibrio estacionario el 30% de la dosis se elimina por la orina en forma de fármaco activo. No es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal

moderadas, Child-Pugh B y filtrado glomerular >30 mL/min. Sin embargo, en la insuficiencia renal avanzada y en el fallo hepático grave, puede acumularse tanto linezolid, como sus metabolitos[545-547]. En grandes quemados, aumenta significativamente el aclaramiento no renal. El cambio es de suficiente magnitud como para disminuir la concentración sérica y especialmente el ABC_{24h} a valores subterapéuticos[548]. El aclaramiento plasmático en pacientes con fibrosis quística es así mismo superior al de la población sana[549,550]. En los pacientes a los que se realiza hemodiálisis o hemodiafiltración no es necesario variar la dosis[551]. Sin embargo es aconsejable controlar la concentración sérica porque la variabilidad interindividual es amplia[542].

Los parámetros farmacodinámicos que predicen mejor la eficacia clínica y, probablemente el riesgo de desarrollo de resistencias, son: el % fT>CMI y el ABC_{24h}/CMI, con valores óptimos a partir del 85% del intervalo entre dosis consecutivas y en torno a 100 mg.h/L respectivamente[478,552,553]. Si la CMI es $\leq$ 2 mg/L, la posibilidad de obtener estos valores, con la dosis habitual de 600 mg/12 h es elevada, especialmente cuando se alcanza el estado de equilibrio estacionario. El tratamiento de la infección producida por cepas con CMI de 4 mg puede requerir el empleo de dosis más altas[554] o la administración de una dosis inicial de 300 mg seguida de la infusión continua de 900 mg el primer día y 1.200 mg los días siguientes Esta pauta permite obtener mejores valores de CMI (fT>CMI) y ABC_{24h}/CMI que la administración de la misma dosis en dos tomas diarias[507]. En un modelo de endocarditis por SARM en conejos, la infusión continua de linezolid resultó más eficaz que la administración intermitente[555].

Linezolid inhibe la síntesis de proteínas mitocondriales del complejo IV y en menor medida del complejo I[556-558]. El efecto es dosis y tiempo dependiente[557] y puede originar acidosis láctica[559,560] y mielodepresión (anemia y/o plaquetopenia)[561,562] especialmente cuando el tratamiento se prolonga más de 15 días o el paciente tiene insuficiencia renal[546,547,562,563]. En pautas de menos de 15 días de duración, la incidencia de plaquetopenia fue similar a la observada con vancomicina en los estudios realizados en pacientes con neumonía nosocomial[564-566]. No se observaron diferencias significativas en el tiempo de recuperación de la cifra de neutrófilos, ni de plaquetas, en receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos que recibieron tratamiento con linezolid o con vancomicina en la semana siguiente al trasplante[567]. En un estudio, el desarrollo de plaquetopenia fue más precoz en los pacientes que recibieron linezolid por vía iv, frente a los tratados por vía oral[562]. La probabilidad de aparición de plaquetopenia es del 50% cuando el valle de linezolid es superior a 7 mg/L y/o el ABC_{24h} es superior a 300 mg.L/h[513]. La asociación con rifampicina disminuye la incidencia de anemia[568] y plaquetopenia[513,569]. En pacientes con insuficiencia renal se ha observado la existencia de una relación directa entre el descenso del aclaramiento de creatinina y el desarrollo de plaquetopenia[570,571]. Cuando se emplea en tratamientos prolongados, linezolid puede causar neuropatía periférica y neuritis óptica[572,573].

En ciertas subpoblaciones de pacientes, debe considerarse la determinación de la concentración sérica de linezolid con objeto de disminuir el riesgo de toxicidad y optimizar la eficacia del tratamiento. Se trata de pacientes que reciben fármacos capaces de influir significativamente en la actividad de la glucoproteína-P o del CYP3A4 (rifampicina), pacientes con insuficiencia hepática o renal avanzadas, pacientes que requieren terapia de reemplazo renal continuo, enfermos de fibrosis quística o grandes quemados y pacientes que necesitan un tratamiento prolongado (>28 días).

Linezolid es un inhibidor débil y reversible de las amino-oxidasas A y B. Sin embargo, el riesgo de aparición de toxicidad con el empleo simultáneo de agentes adrenérgicos o serotoninérgicos, es muy bajo a juzgar por el resultado del análisis de 20 ensayos clínicos realizados en fase III y IV, en los que más de 2000 pacientes recibieron al menos un agente serotoninérgico junto con linezolid y un número similar recibió la asociación del agente serotoninérgico con otro antibiótico. No se observaron diferencias significativas de toxicidad por serotonina entre ambos grupos[574].

Experiencia en el tratamiento de la infección por *S. aureus*

Linezolid es el antimicrobiano con el que se han realizado y publicado el mayor número de estudios clínicos prospectivos, en el tratamiento de la infección por SARM. A continuación se revisa, brevemente, el resultado de los estudios realizados en el hombre y solo se mencionan algunos datos obtenidos en modelos de infección en animales, cuando estos aportan información relevante no disponible en ensayos clínicos.

En el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas, linezolid se comparó con vancomicina en un estudio aleatorizado en el que se incluyeron 1.180 pacientes. En caso de aislamiento de SASM, vancomicina podía sustituirse por cloxacilina. El porcentaje de pacientes con infección por SARM que evolucionaron favorablemente fue significativamente mayor en la rama de linezolid. En cambio, no se observaron diferencias significativas en la evolución clínica, entre los pacientes con infección por SASM tratados con linezolid o con cloxacilina[575]. En dos publicaciones posteriores se analizaron diferentes aspectos de los pacientes incluidos en esta serie. En un primer análisis se observó que, tanto la duración del tratamiento endovenoso, como la estancia hospitalaria, fueron significativamente más breves en la rama de linezolid[576]. En la segunda publicación se realizó un subanálisis de los 128 pacientes con infección de la herida quirúrgica. No hubo diferencias en la tasa de curación clínica. Pero la erradicación de SARM fue significativamente superior en los pacientes que recibieron linezolid[577]. Linezolid se comparó de nuevo con vancomicina en otro estudio aleatorizado en el que se incluyeron 1.052 pacientes con infección de piel y tejidos blandos. Se confirmó la presencia de SARM en 322 casos de la rama de linezolid y 318 de la de vancomicina. En el subgrupo de pacientes con infección por SARM, la respuesta clínica, la erradicación de SARM, el tiempo de hospitalización y la duración de la medicación endovenosa, fueron significativamente más favorables en la rama de linezolid[578]. La recopilación de los pacientes con celulitis por SARM localizada en las extremidades inferiores, incluidos en los dos estudios principales de tratamiento con linezolid *vs* vancomicina[575,578], mostró tasas de éxito clínico superiores en los pacientes tratados con linezolid. La diferencia fue significativa en los pacientes con patología vascular isquemica[579]. Linezolid resultó más eficaz que vancomicina en un estudio aleatorizado de tratamiento de infecciones graves de piel y par-

tes blandas, producidas por SARM, que requirieron cirugía[580]. La tasa de fracasos del tratamiento, con necesidad de amputación, fue significativamente mayor en el grupo de vancomicina. Dos metaanálisis de los estudio realizados con linezolid, concluyeron que en la infección de piel y partes blandas, éste es superior a vancomicina y obtiene mejores tasas de erradicación de *S. aureus*[581,582]. Un tercer metaanálisis, centrado en la infección complicada de piel y partes blandas producida por SARM confirmó la superioridad de linezolid frente a vancomicina tanto en la capacidad de erradicar el microorganismo como en la tasa de curación clínica[583].

La experiencia con linezolid en el tratamiento de la infección estafilocócica osteoarticular, se ha recogido en varios estudios abiertos, no comparativos, en los que se incluyeron pacientes con osteomielitis[584,585], infecciones sobre material protésico[586,587] o ambas[588-590]. En la mayoría de casos, linezolid se indicó porque la cepa de *S. aureus* causal de la infección era resistente a quinolonas y/o rifampicina o por fracaso del tratamiento con estos antimicrobianos. Linezolid se empleó en monoterapia o asociado con rifampicina, en pautas de 6 a más de 12 semanas de duración. Las tasas de curación clínica, con o sin desbridamiento y retirada del material protésico, en casos de infección por SASM, fueron superponibles a las obtenidas con las pautas estándar. En la infección por SARM la tasa de fracasos fue superior a la observada en la infección por SASM. Un porcentaje variable de pacientes (5-20%) según la serie, presentó anemia, trombocitopenia y, excepcionalmente, neuropatía.

La eficacia de linezolid en el tratamiento de la neumonía estafilocócica se ha analizado en cuatro estudios prospectivos. Los dos primeros se llevaron a cabo en pacientes con neumonía nosocomial[591] o neumonía relacionada con la ventilación mecánica[592]. Se trata de dos estudios realizados con el mismo diseño, hechos a doble ciego y de asignación del tratamiento aleatoria, en los que linezolid asociado con aztreonam, se comparó con la asociación de vancomicina y aztreonam. Las diferencias de eficacia clínica entre ambas pautas no fueron significativas. Sin embargo, tanto el análisis conjunto de los 160 pacientes con neumonía por SARM[593], como el análisis del subgrupo de pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, en los que se aisló un microorganismo gampositivo[594], mostraron una tasa de curación clínica y de supervivencia, significativamente superiores en los tratados con linezolid. La mortalidad de los pacientes con neumonía por SASM fue inferior en el grupo que recibió linezolid, pero la diferencia no alcanzó significación estadística. Otro estudio realizado en 50 pacientes con neumonía por SARM asociada a ventilación mecánica, tratados de forma aleatoria, con linezolid o vancomicina, mostró tasas de erradicación bacteriológica, curación clínica, supervivencia, duración media de la ventilación mecánica y días de hospitalización, inferiores en la rama de linezolid, pero las diferencias no fueron significativas[595]. Al 3º-4º día de tratamiento, seguía aislándose SARM en el lavado bronco-alveolar de 10 pacientes en cada una de las ramas terapéuticas. Los 10 pacientes que recibieron linezolid sobrevivieron frente a 5 de los que recibieron vancomicina (P=0,03). El ZEPHyR fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo en el que se comparó linezolid (600 mg/12h) con vancomicina (15 mg/kg/12h) en 1.225 pacientes de los que 448 tenían neumonía nosocomial producida por SARM. La dosis de vancomicina se ajustó para mantener un valle >10 mg/L. Ambos grupos terapéuticos fueron similares respecto a las principales variables demográficas la puntuación en la escala CPIS (9,7 *vs* 9,4) y la gravedad de la infección medida con la escala APACHE II (17,2 *vs* 17,4). La tasa de curación al final del estudio fue del 57,6% (95/165) en la rama de linezolid y del 46,6% (81/174) en la rama de vancomicina (p=0,042) y la tasa de erradicación microbiológica al final del tratamiento fue del 81,9% en la rama de linezolid y del 60,6% en la rama de vancomicina (p=0,001). La frecuencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos, con excepción de la toxicidad renal que se ocurrió en el 18,2% de los pacientes que recibieron vancomicina comparado con el 8% de los tratados con linezolid[565].

En un modelo de neumonía por SARM en cerdos, linezolid se comparó con vancomicina administrada en dos pautas, una de administración intermitente (Cmin>10mg/) y otra de infusión continua (C^{SS}>15mg/mL). La CMI de vancomicina frente a la cepa de SARM utilizada era de 1,5 mg/L. Linezolid resultó significativamente superior a ambas pautas de vancomicina, en la capacidad de reducir la gravedad de la lesión histopatológica de la neumonía y disminuir la carga bacteriana de SARM, tanto en el líquido de lavado broncoalveolar, como en muestras de parenquima pulmonar[596]. En otro estudio de neumonía por SARM, en cerdos con ventilación mecánica, linezolid resultó superior a vancomicina y teicoplanina en la tasa de supervivencia y la erradicación de SARM, pero la diferencia no fue significativa[597]. Finalmente, un estudio realizado en ratas neutropénicas con neumonía por SARM con CMI de vancomicina de 1 mg/L y de linezolid de 4 mg/L, mostró que la dosis de vancomicina ajustada para obtener un valor de ABC_{24h}/CMI >400 conseguía una reducción de la carga bacteriana significativamente superior a la obtenida cuando no se alcanzaba este parámetro farmacodinámico y que linezolid, utilizado a dosis que generaron una concentración sérica similar a la observada en el hombre, mejoraba los resultados obtenidos con la dosis óptima de vancomicina[598].

La neumonía debida a cepas de *S. aureus* productoras de leucocidina de Panton Valentine es una infección grave que se caracteriza por la aparición de infiltrados difusos con posible necrosis hemorrágica. La experiencia obtenida en series pequeñas[187,188] y en casos anecdóticos[189,191], indica que, en el tratamiento de la fase inicial de esta entidad, clindamicina y linezolid pueden ser superiores al tratamiento con un betalactámico. Algunos autores recomiendan el empleo de la asociación de linezolid con clindamicina con o sin rifampicina, aunque no existe evidencia clínica de la ventaja de esta estratégia[6]. Un fenómeno similar se ha descrito en la infección por cepas productoras de TSST[160,599]. La supresión de la producción de toxinas es un objetivo importante en el tratamiento de infecciones graves que cursan con un inoculo bacteriano elevado, como es el caso de la neumonía[187,193]. Sin embargo, la eliminación de *S. aureus* puede requerir la acción bactericida del betalactámico[188].

La meningitis por SARM es una infección grave que cursa con tasas de mortalidad del 30-50%[151,600-604]. Linezolid se ha utilizado en casos de meningitis/ventriculitis producidas por *S. aureus* y estafilococo coagulasa-negativa resistentes a meticilina o *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina, en pacientes con derivaciones de líquido cefalorraquídeo o con neuroestimuladores, y en la infección del sistema nervioso central producida por *Nocardia*. En

un buen número de casos el tratamiento se indicó por fracaso del tratamiento previo con vancomicina administrada por vía intravenosa y/o intratecal. Los resultados, comunicados en el tratamiento de la meningitis/ventriculitis por microorganismos sensibles a linezolid, en casos aislados[605-613], en series pequeñas[614-617] y en una revisión de la experiencia publicada hasta el año 2006[618], muestran tasas de evolución favorable en torno al 90% de casos. Entre los antibióticos activos frente a SARM, linezolid es el de elección en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central[619-621].

Linezolid se ha utilizado en el tratamiento de la endocarditis infecciosa con resultados favorables a pesar de su actividad bacteriostática. La experiencia clínica procede de series pequeñas de endocarditis producida por diferentes microorganismos grampositivos, incluyendo un buen número de infecciones por *S. aureus* tanto SASM como SARM, sobre válvula nativa o protésica[622-625]. En más de la mitad de los casos, linezolid se indicó en pacientes con bacteriemia persistente, por fracaso de una pauta previa y, a menudo, se empleó en monoterapia por vía oral. No puede descartarse, que los buenos resultados obtenidos con linezolid, en el tratamiento de la endocarditis y la meningitis, obedezcan a un posible sesgo originado por la tendencia a publicar los casos que tienen una mejor evolución. Sin embargo, en una revisión del pronóstico de una serie de 500 casos de endocarditis, los pacientes con infección por microorganismos grampositivos tratados con linezolid (37 casos) tuvieron la misma tasa de mortalidad que los tratados con antibióticos convencionales[626].

En un estudio retrospectivo de 35 pacientes con bacteriemia persistente (>7 días) por SARM, en 6 casos secundaria a endocarditis, se comparó el resultado del tratamiento con vancomicina frente a linezolid. Diecinueve pacientes recibieron vancomicina, en 5 casos asociada a un aminoglucósido o a rifampicina y 16 recibieron linezolid, en 9 casos asociado a un carbapenem. La mortalidad fue del 53% y 13% respectivamente (p=0,006). En ambos grupos las asociaciones no mejoraron el resultado obtenido con la monoterapia[627]. El análisis multivariado de una serie de 100 pacientes con bacteriemia estafilocócica de distintos focos de origen, tratados con vancomicina, teicoplanina o linezolid, identificó a linezolid como factor independiente asociado a una mayor tasa de supervivencia y mayor erradicación microbiológica[628]. En un metaanálisis de 5 estudios, linezolid se comparó con vancomicina en el tratamiento de la infección bacteriémica por *S. aureus*. En el 90% de casos se trataba de episodios de bacteriemia secundaria a infección de piel y partes blandas o neumonía. En los casos de infección por SARM, la diferencia, favorable a linezolid, no fue significativa[629].

En pacientes con infección relacionada con el catéter venoso central se aleatorizó el tratamiento empírico inicial a recibir linezolid o vancomicina. No se observaron diferencias significativas en el número de pacientes que evolucionaron favorablemente, la mortalidad y el número y gravedad de los efectos adversos en el subgrupo de casos con infección por un microorganismo grampositivo. En el resto de pacientes con hemocultivos negativos o con bacteriemia por un microorganismo gramnegativo la mortalidad fue mayor entre los pacientes que recibieron linezolid[630].

Linezolid se comparó con teicoplanina en un estudio aleatorizado y doble ciego en el que se incluyeron 100 pacientes por rama, con infección de foco pulmonar, osteoarticular, tejidos blandos o bacteriemia primaria, producida por un microorganismo grampositivo[631]. No se observaron diferencias en el porcentaje de éxito clínico o microbiológico. Linezolid fue significativamente más eficaz en la reducción de la colonización nasal por SARM. Otro estudio de diseño similar pero no ciego, realizado con un total de 430 pacientes con infección por microorganismos grampositivos, probada o probable, linezolid resulto superior a teicoplanina en la tasa de evolución favorable, especialmente en los pacientes con bacteriemia y consiguió la erradicación bacteriológica con mayor frecuencia[632]. Una revisión retrospectiva de la experiencia en el tratamiento con linezolid o teicoplanina de 260 pacientes con infección por microorganismos grampositivos, incluyendo *S. aureus*, mostró una mejor respuesta clínica, con reducción significativa de los días de estancia hospitalaria en los pacientes que recibieron linezolid[633]. La mayor capacidad de linezolid respecto a teicoplanina de reducir la colonización nasal por *S. aureus*, observada en los estudios de eficacia clínica, se confirmó en un estudio diseñado para analizar la influencia de ambos antibióticos sobre el estado de portador nasal[634].

En una Unidad de Cuidados Intensivos en la que se instauró una estrategia de rotación de antibióticos (linezolid y vancomicina) en periodos de 3 meses, como pautas de tratamiento empírico de infecciones producidas por microorganismos gram positivos, se observó una reducción significativa de la incidencia de infección por SARM en comparación con el periodo previo en el que solo se empleaba vancomicina[635].

Un estudio retrospectivo de la experiencia clínica en el tratamiento de la infección por SARM con vancomicina o linezolid, recogida a lo largo de 8 años en un centro hospitalario, mostró una reducción significativa de la estancia hospitalaria en los pacientes tratados con linezolid. No se observaron diferencias en la tasa de mortalidad, ni en la necesidad de reingreso, en los 90 días siguientes a finalizar el tratamiento[636].

Conclusiones

Linezolid es activo frente a cerca del 100% de cepas de *S. aureus*. La actividad es bacteriostática y se mantiene en condiciones de anaerobiosis y a pH de 5,4. La CMI_{90} es de 2 mg/L. Linezolid disminuye la producción por *S. aureus* de toxinas y otros factores de virulencia. El desarrollo de resistencia puede deberse a mutaciones cromosómicas que modifican el RNAr 23S o alguna de las proteínas ribosómicas, o a la adquisición del gen *cfr* que codifica una metiltransferasa del RNAr23S. La CPM es 4-8 veces superior a la CMI. La mayoría de asociaciones de linezolid con otros antibióticos son indiferentes o, con menor frecuencia, antagónicas. Se ha observado sinergia en las asociaciones de linezolid con un carbapenem, fosfomicina y daptomicina. Rifampicina puede disminuir la concentración sérica de linezolid

La eficacia de linezolid se relaciona con el % fT>CMI y el ABC_{24h}/CMI, con valores óptimos a partir del 85% del tiempo entre dosis consecutivas y 100 mg.h/L, respectivamente. La dosis habitual de 600 mg/12 h oral o iv permite alcanzar estos valores cuando la CMI de *S. aureus* es ≤ 2 mg/L. Si la CMI es de 4 mg/L hay

que considerar el empleo de dosis más altas o la administración de la misma dosis en infusión continua. Así mismo, en el paciente crítico, en grandes quemados y en pacientes con fibrosis quística, puede ser necesario el empleo de dosis iniciales más elevadas.

En tratamientos de más de 15 días de duración y, especialmente, en pacientes con insuficiencia renal debe vigilarse la evolución de la cifra de plaquetas.

En el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas, linezolid es superior a vancomicina en la infección por SARM y similar a cloxacilina en la infección por SASM. En ambos casos linezolid obtiene mejores tasas de erradicación bacteriológica. Linezolid es superior a vancomicina en el tratamiento de la neumonía por SARM y junto con clindamicina debe considerarse su inclusión en pautas de tratamiento de la neumonía originada por cepas de *S. aureus* productoras de PVL. En el tratamiento de la infección estafilocócica osteoarticular, incluyendo la infección del material protésico, linezolid solo o asociado con rifampicina ha obtenido resultados superponibles a los alcanzados con la asociación de rifampicina con una quinolona. A pesar de su actividad bacteriostática, la experiencia obtenida en el tratamiento de la meningitis por SARM en estudios abiertos, se compara favorablemente con los resultados obtenidos por vancomicina administrada por vía sistémica y/o intratecal. Aunque no se dispone de experiencia clínica publicada en el tratamiento de la endoftalmitis estafilocócica, la concentración que se alcanza tanto en humor acuoso como en el vitreo con las dosis habituales administradas por vía oral, hacen de linezolid la mejor alternativa al tratamiento intravitreo con vancomicina.

RECOMENDACIONES:

38. Linezolid es el antibiótico de elección para el tratamiento de la neumonía, la meningitis y la endoftalmitis producidas por SARM (o por SASM en pacientes con alergia anafiláctica a la penicilina).

39. En cualquier infección estafilocócica, originada por una cepa de *S. aureus* productora de enterotoxinas o de leucocidina de Panton-Valentine, debe considerarse el empleo de linezolid, (en monoterapia o asociado) con independencia de la localización de la infección y de la sensibilidad del aislado a los betalactámicos.

40. En la infección estafilocócica del material protésico, linezolid solo o asociado con rifampicina, es el tratamiento de elección en caso de infección por SARM y se incluye entre las alternativas a la asociación de una fluoroquinolona con rifampicina, para tratamiento por vía oral en la infección por SASM.

41. Linezolid es uno de los antibióticos de elección para tratamiento de la infección de piel y partes blandas, de gravedad moderada o alta, producida por SARM (o SASM en pacientes con alergia anafiláctica a la penicilina).

42. En caso de infección de gravedad moderada o alta producida por una cepa de *S. aureus* con CMI de linezolid de 4 mg/L, ha de considerarse la administración de la dosis habitual (1.200 mg/día) en infusión continua, el aumento de la dosis a 600 mg/8h o la elección de otro antibiótico. Otra posibilidad es la asociación de linezolid con otro antibiótico activo frente a SARM en espera de determinar la concentración de linezolid en el valle de la 3ª-5ª dosis y averiguar el valor del % fT>CMI.

43. En la meningitis, la endoftalmitis y la infección grave de cualquier otra localización, en pacientes con fibrosis quística o grandes quemados y cuando el filtrado glomerular es ≥ 80 ml/min, ha de considerarse el aumento de la dosis de linezolid a 600 mg/8h, al menos durante las primeras 24-48h

44. En caso de insuficiencia renal y en pautas de tratamiento de más de 14 días de duración, ha de controlarse la evolución de la cifra de plaquetas y hematíes y, con pautas de más de 28 días, debe vigilarse la posible aparición de neuropatía periférica o de neuritis óptica

45. El tratamiento con linezolid obtiene tasas de erradicación del estado de portador de *S. aureus* (nasal y probablemente de cualquier otra localización), superiores a las alcanzadas con otros antibióticos antiestafolocócicos administrados por vía sistémica.

RIFAMPICINA

Actividad frente a *S. aureus*

Rifampicina tiene actividad bactericida frente a la práctica totalidad de aislados de *S. aureus* sensibles a meticilina. Datos procedentes del EUCAST de Enero del 2012, muestran una CMI_{90} de 0,06 mg/L. Frente a cepas de SARM la tasa de resistencia varía según el área geográfica y el año del estudio. En general, la CMI_{90} es ≤0,25 mg/L[637]. En un estudio reciente, realizado en el País Vasco, el 99% de aislados de SASM y el 96% de SARM eran sensibles a rifampicina[638]. Rifampicina conserva cierta actividad frente a la población bacteriana que se halla en fase de crecimiento estacionario[239], frente a bacterias intracelulares[162,639] y frente a bacterias que crecen en el seno de biopelículas[640]. La actividad antimicrobiana es concentración-dependiente y se mantiene hasta valores de pH cercanos a 5 (pH del fagolisosoma)[41,641]. Este hecho, junto con cierto grado de acúmulo de rifampicina en el citoplasma de los leucocitos polimorfonucleares[179], explica su actividad frente a la población de *S. aureus* que sobrevive en el fagolisosoma. No obstante, la eficacia contra bacterias intracelulares es independiente de la concentración de antibiótico en el citoplasma celular y es sensiblemente inferior a la observada en el medio extracelular, probablemente debido a que el pH ácido del fagolisosoma interfiere con la actividad metabólica del microorganismo y disminuye su velocidad de crecimiento[41,642]. Rifampicina disminuye la producción de PVL por cepas toxigénicas de *S. aureus*[56] y tiene un efecto postantibiótico prolongado[643].

El mecanismo de resistencia a rifampicina, observado con mayor frecuencia en cepas de *S. aureus,* es la aparición de una o más mutaciones en el gen *rpoB* que codifica la subunidad beta de la RNA polimerasa[638,644,645]. El centro activo del enzima, donde se fija la rifampicina, lo integran 12 aminoácidos. Las sustituciones (mutaciones) de uno o más de estos aminoácidos disminuyen la afinidad del antibiótico por la enzima y determinan diferentes

fenotipos de resistencia caracterizados por el valor de la CMI y el grado de resistencia cruzada entre las distintas rifamicinas. Algunas mutaciones de *rpoB* seleccionadas por rifampicina, aumentan la resistencia de SARM a vancomicina originando cepas hetero-VISA o VISA[646] y pueden incrementar así mismo la resistencia a daptomicina[271]. Además, las cepas de SARM hetero-VISA o VISA son resistentes a rifampicina con mayor frecuencia que las cepas sensibles a vancomicina, a menudo sin haber sido expuestas previamente a rifampicina[647]. Este hecho puede explicar en parte las observaciones clínicas de una mayor persistencia de la bacteriemia por *S. aureus* cuando se añade rifampicina al tratamiento con vancomicina[648], así como el peor pronóstico de la bacteriemia y la endocarditis por SARM en pacientes que recibieron la asociación de rifampicina con vancomicina[627,649].

Las mutaciones que confieren resistencia a rifampicina surgen con cierta facilidad a partir de inóculos bacterianos relativamente pequeños (10^{6-7}UFC), por lo que se desaconseja su empleo en monoterapia, especialmente cuando la carga bacteriana es elevada. La asociación de rifampicina con otros antibióticos activos frente a *S. aureus*, puede evitar el desarrollo de resistencia a rifampicina, siempre que el antibiótico asociado, alcance una concentración eficaz en el foco infeccioso. La experiencia clínica derivada de pacientes con neumonía nosocomial[650] o bacteriemia[651] por SARM, que recibieron tratamiento con la asociación de vancomicina y rifampicina, indica que vancomicina no evita la selección de mutantes resistentes a rifampicina, al menos a las dosis de rifampicina de 300-450 mg/12 horas empleadas en estos trabajos. En el estudio de pacientes con neumonía nosocomial por SARM[650], la dosis de vancomicina se ajustó para obtener un valle >10 mg/L. De hecho, el valor medio del valle, a la semana de tratamiento fue de 20,4 mg/L. Sin embargo, a pesar de la optimización de la concentración sérica, la difusión de vancomicina al líquido alveolar o a la secreción bronquial fue insuficiente para eliminar las mutantes resistentes a rifampicina. Con dosis de 450 mg de rifampicina asociada a vancomicina, en el tratamiento de pacientes con bacteriemia por SARM, la tasa de resistencia a rifampicina durante el tratamiento fue del 24%[651]. Los resultados de ambos estudios sugieren que la concentración de rifampicina generada por la dosis de 300-450 mg cae dentro de su ventana mutagénica. Dosis de rifampicina más altas (10 mg/kg) pueden ser así mismo insuficientes en infecciones por SARM que cursan con una carga bacteriana elevada como es el caso de la endocarditis[652]. En un estudio retrospectivo realizado en pacientes con infección por SARM de distintas localizaciones, ingresados en una unidad de cuidados intensivos, se analizaron 44 casos que habían recibido tratamiento con vancomicina y rifampicina. Una media de 12 días después del inicio del tratamiento con rifampicina se aisló SARM resistente a rifampicina en 13 casos (30%)[653]. Estudios realizados *in vitro* muestran que la incubación de cepas de SARM y SASM en presencia de 1 mg/L de vancomicina y 0,1 mg/L de rifampicina selecciona resistencia a rifampicina en ≥50% de cepas, en tanto que la incubación con 1 mg/L de nafcilina solo lo hace en el 10% de cepas[654]. En un modelo experimental de osteomielitis por SARM en ratas, se observó la aparición de resistencia a rifampicina tanto empleada sola como asociada con vancomicina[655].

Los pacientes con tuberculosis que reciben tratamiento con rifampicina tienen mayor probabilidad de colonización nasal por SARM[656].

Los estudios realizados *in vitro* mediante la prueba del tablero de ajedrez o con curvas de letalidad y las determinaciones del poder bactericida del suero, indican que las asociaciones de rifampicina con otros antibióticos tienen un efecto indiferente o antagónico, con menor frecuencia aditivo y raramente sinérgico[94,97]. El antagonismo, es particularmente frecuente cuando el estudio se realiza con microorganismos que se hallan en fase de crecimiento logarítmico y se emplean antibióticos bactericidas como betalactámicos[92,95], glucopéptidos[94] o quinolonas[94,657,658]. Probablemente, el efecto antagónico se debe al bloqueo del crecimiento bacteriano originado por la rifampicina. Sin embargo, la asociación de rifampicina con dos antibióticos altamente bactericidas, como daptomicina o colimicina[659] es una excepción. Con ambos, la asociación suele comportarse de forma sinérgica frente a *S. aureus* (daptomicina) y frente a *P. aeruginosa* o *A. baumanii* (colimicina). El mecanismo de acción de estos antimicrobianos probablemente no requiere el crecimiento activo del microorganismo. La asociación de rifampicina con ciprofloxacino, probada sobre población de *S. aureus* en fase de crecimiento estacionario, es aditiva[658]. A pesar del frecuente antagonismo observado *in vitro*, existen determinadas situaciones en las que el empleo de pautas que incluyen rifampicina obtiene resultados clínicos más favorables que la monoterapia. Los modelos de infección en el animal y la experiencia en el tratamiento de ciertas infecciones en el hombre indican que los procesos que cursan con la formación de biopelículas (osteomielitis crónica, infecciones sobre prótesis o sobre material extraño) o con la presencia de microorganismos intracelulares (incluyendo variantes de colonia pequeña), pueden beneficiarse de las asociaciones que contienen rifampicina[49,660] probablemente por su actividad frente a la población bacteriana que es poco o nada sensible al resto de antimicrobianos. Si la cepa de *S. aureus* es resistente a rifampicina las asociaciones de ésta con otros antibióticos no mejoran la actividad frente a biopeliculas[661].

Parámetros de farmacocinética y farmacodinamia. Efectos adversos

La biodisponibilidad de rifampicina administrada por vía oral es buena, especialmente si se ingiere con el estómago vacío y el pH es ácido. Sufre un efecto de primer paso importante y saturable a partir de dosis de 300-450 mg, que se traduce en incrementos del pico sérico, la semivida de eliminación y el área bajo la curva, no proporcionales al aumento de dosis. Una dosis de 600 mg genera un pico de 10 mg/L, con una semivida de eliminación de 3 h, mientras que la dosis de 1.200 mg proporciona un pico de 30 mg/L y una semivida de eliminación de 5h[662]. Por la misma razón, la administración de la dosis diaria en una sola toma obtiene valores de concentración sérica y semivida de eliminación superiores a los alcanzados cuando la misma dosis se reparte en varias tomas. Rifampicina induce su propio metabolismo hepático y a lo largo de la primera semana de tratamiento, la semivida de eliminación disminuye a 2,5-3 h para dosis de 600-900 mg[662]. La fijación a proteínas plasmáticas es del 80%. Se elimina con la bilis en forma de acetil-rifampicina y sufre circulación entero-hepática. La

actividad antibacteriana del metabolito acetil-rifampicina es algo menor que la de rifampicina. A partir de dosis superiores a 300 mg, se eliminan con la orina cantidades crecientes de rifampicina por saturación del metabolismo hepático. Rifampicina es liposoluble y difunde relativamente bien a través de las membranas celulares y a las secreciones. Las lágrimas, la saliva, el sudor y otros líquidos corporales pueden teñirse de color anaranjado. Con una dosis de 600 mg administrada por vía endovenosa, en el LCR se alcanza una concentración de 0,6-1,2 mg/L[96].

El parámetro farmacodinámico de rifampicina que predice la eficacia clínica y determina el riesgo de selección de mutantes resistentes, es el valor del cociente Cmax/CMI. Frente a *Mycobacterium tuberculosis,* el valor de Cmax/CMI que previene la aparición de resistencia es ≥175. Se desconoce el valor óptimo de Cmax/CMI frente a *S. aureus*[643]. Probablemente es tan elevado como el observado en *M. tuberculosis*, a juzgar por la facilidad de selección de mutantes resistentes cuando rifampicina se emplea en régimen de monoterapia.

Rifampicina es un potente inductor de varios enzimas hepáticos que intervienen en el metabolismo de muchos fármacos. Entre los enzimas del citocromo P450 que participan en los procesos metabólicos de fase I, el efecto más importante se produce en el isoenzima CYP3A4 y en menor grado en el CYP2C19[663]. Rifampicina induce así mismo enzimas que intervienen en los procesos metabólicos de fase II (glucuronoconjugación y sulfatación)[664]. Los sustratos del CYP3A4 son, en gran medida, similares a los sustratos que transporta la glucoproteína-P, presente, entre otras localizaciones, en el intestino y en la barrera hematoencefálica. La inducción de los diferentes isoenzimas citocrómicos y/o de la glucoproteína-P puede disminuir significativamente la concentración sérica de otros antibióticos administrados simultaneamente como claritromicina, eritromicina, clindamicina, doxiciclina, linezolid, cloranfenicol y cotrimoxazol. La inducción de enzimas de fase II reduce la concentración sérica de moxifloxacino y acorta la semivida de eliminación[664].

Entre los efectos adversos destacan la toxicidad hepática y los efectos derivados de reacciones de hipersensibilidad. La aparición de anticuerpos frente a rifampicina puede originar fenómenos de hipersensibilidad cutánea, el desarrollo de un cuadro seudogripal, fracaso renal agudo, anemia hemolítica y trombocitopenia. Las reacciones de hipersensibilidad son más frecuentes cuando se emplean dosis altas de rifampicina de forma intermitente.

Experiencia en el tratamiento de la infección por *S. aureus*

En el tratamiento de la infección estafilocócica, rifampicina se ha empleado asociada con un segundo antibiótico antiestafilocócico con objeto de evitar la selección de mutantes resistente. Rifampicina asociada a oxacilina se comparó con oxacilina en monoterapia, en un estudio realizado a doble ciego controlado con placebo, en el que se incluyeron 65 pacientes con infección de diferentes localizaciones producida por SASM. En la mitad de los casos la infección cursaba con bacteriemia. En la rama de monoterapia con oxacilina, ésta se sustituyo por vancomicina en 5 casos. La diferencia en la tasa de curación clínica, entre ambas pautas terapéuticas, no fue significativa. Sin embargo, la erradicación bacteriológica fue más frecuente en los pacientes que recibieron rifampicina[665]. En pacientes con neumonía nosocomial por SARM, se comparó el tratamiento con vancomicina utilizada a dosis de 1 g/12h, frente a vancomicina con rifampicina 300 mg/12h. El tratamiento se asignó de forma aleatoria. La curación clínica a los 14 días de tratamiento y la mortalidad a los 60 días, fueron significativamente más favorables con la asociación. No se observaron diferencias en la erradicación bacteriológica pero, en una tercera parte de los pacientes, SARM desarrolló resistencia a rifampicina[650]. Si bien los resultados de este estudio favorecen la adición de rifampicina al tratamiento con vancomicina, debe tenerse en cuenta que el porcentaje de pacientes que alcanzaron la curación clínica a los 14 días en la rama de monoterapia con vancomicina fue de tan solo el 31%. Un resultado similar se observó en una revisión retrospectiva del tratamiento de la bacteriemia por SARM con vancomicina 1 g/12h sola o asociada con rifampicina 450 mg/12h. La mortalidad de los pacientes que recibieron monoterapia con vancomicina fue del 78%. En una cuarta parte de los pacientes tratados con la asociación de vancomicina y rifampicina, SARM desarrolló resistencia a rifampicina. La mortalidad de los pacientes tratados con la asociación fue del 39% cuando SARM se hizo resistente a rifampicina y del 4% cuando permaneció sensible a ésta[651].

Se han publicado varios estudios sobre el tratamiento de la endocarditis por SARM con vancomicina, sola o asociada a rifampicina. En el primer estudio, el tratamiento se asignó de forma aleatoria. Se incluyeron 42 pacientes con endocarditis sobre válvula nativa (en 34 casos localizada en la tricúspide). La duración media de la bacteriemia fue de 7 días en los pacientes tratados con vancomicina, frente a 9 días en los que recibieron la asociación. No se observaron diferencias significativas en el pronóstico[648]. El segundo estudio fue un análisis retrospectivo de una serie de pacientes con endocarditis estafilocócica sobre válvula nativa, en el que se comparó la evolución de 42 casos tratados con pautas que incluían rifampicina, frente a 42 controles que no la recibieron. Más del 80% de pacientes, en ambas pautas terapéuticas recibieron vancomicina y el resto recibió un betalactámico. La duración de la bacteriemia, la mortalidad y la incidencia de efectos adversos e interacciones medicamentosas fueron significativamente superiores en el grupo tratado con rifampicina. *S. aureus* se hizo resistente a rifampicina en la mitad de los pacientes que la recibieron durante el periodo de bacteriemia[649]. El tercer estudio de interés, analizó una serie de 152 pacientes con endocarditis infecciosa (91 casos sobre válvula nativa y 61 sobre válvula protésica) que durante el tratamiento requirieron la práctica de un reemplazamiento valvular. El cultivo de la válvula protésica fue negativo con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron tratamiento con la asociación de un betalactámico con un aminoglucósido y/o rifampicina, que en los tratados con un betalactámico en monoterapia. En cambio, en los casos de infección sobre válvula nativa, la asociación no fue superior a la monoterapia[666].

En el tratamiento de la infección estafilocócica osteoarticular, rifampicina se ha empleado asociada a otros antibióticos antiestafilocócicos, administrados por vía oral durante varias semanas. Dieciocho pacientes con osteomielitis crónica por *S. aureus* recibieron tratamiento con nafcilina en monoterapia o con la asociación de ésta y rifampicina. El resultado fue favorable para la aso-

ciación, pero la diferencia no resultó significativa[667]. Una revisión retrospectiva de 28 casos de osteomielitis crónica tratados con asociaciones de diferentes antibióticos con rifampicina, obtuvo así mismo resultados favorables en opinión de los autores[668]. En un estudio realizado a doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyeron pacientes con infección estafilocócica sobre un implante ortopédico estable, la asociación de ciprofloxacino con rifampicina resultó significativamente superior al tratamiento con la fluoroquinolona en monoterapia[669]. Los resultados favorables de la asociación de rifampicina con una fluoroquinolona en el tratamiento de la infección protésica, con desbridamiento y retención de la prótesis, se han confirmado en otros estudios posteriores en los que se empleó levofloxacino[670,671]. La asociación de cotrimoxazol con rifampicina se utilizó en el tratamiento de 23 casos de osteomielitis o infección de material de osteosíntesis producidos por *S. aureus*. El tratamiento tuvo que retirarse en tres casos por efectos adversos. En el resto, la infección se resolvió en todos los casos excepto en uno[672]. En un estudio retrospectivo del tratamiento de la osteomielitis estafilocócica, se identificaron 39 pacientes que habían recibido asociaciones de antibióticos que incluían rifampicina. La administración simultánea de vancomicina con rifampicina fue significativamente peor que la asociación de rifampicina con otros antibióticos[673]. El análisis multivariado de una serie de 100 casos de infección estafilocócica de la herida esternal secundaria a cirugía cardíaca, identificó a la adición de rifampicina como el único factor asociado con un mejor pronóstico[674].

Rifampicina se ha utilizado en la descolonización de portadores nasales de SARM, en pautas de dosis y duración diferentes, en monoterapia o asociada a otros antimicrobianos, acompañando a la aplicación tópica de mupirocina. En general, los regímenes que incluyen rifampicina han sido los más eficaces[675,676]. En un 17% de casos se desarrolló resistencia a rifampicina[676]. Si existe colonización por SARM en otras localizaciones (faringe, lesiones cutáneas) puede considerarse el tratamiento sistémico, especialmente con asociaciones de rifampicina con doxiciclina[677], minociclina[678], cotrimoxazol o ácido fusídico[679].

Conclusiones

Rifampicina tiene actividad bactericida, dependiente de la concentración. La CMI_{90} es de 0,06 mg/L. La actividad se mantiene a valores de pH del medio cercanos a 5 y frente a población bacteriana en crecimiento estacionario, bacterias intracelulares y bacterias planctónicas. Rifampicina puede disminuir la producción de exotoxinas por *S. aureus*.

A partir de inóculos bacterianos de 10^{6-7}UFC, surgen mutaciones del gen *rpoB* que confieren distintos grados de resistencia a rifampicina, por lo que no es aconsejable su empleo como monoterapia para tratamiento de la infección estafilocócica, especialmente si la carga bacteriana es elevada. Las cepas de SARM resistentes a rifampicina pueden ser menos sensibles a vancomicina (cepas hetero-VISA o VISA). La asociación de rifampicina con vancomicina con frecuencia no evita la selección de mutantes resistentes a rifampicina o a ambos antibióticos.

La asociación de rifampicina con la mayoría de antibióticos bactericidas (betalactámicos, glucopéptidos y quinolonas) excepto con daptomicina, muestra un efecto indiferente o antagónico, cuando se testa frente a microorganismos en fase de crecimiento logarítmico. *In vivo*, la misma asociación puede resultar sinérgica si la infección cursa con la formación de biopelículas o con la presencia de microorganismos intracelulares

Rifampicina, administrada por vía oral, sufre un efecto de primer paso saturable a partir de dosis de 300-450 mg. El pico sérico, la semivida de eliminación y el área bajo la curva, aumentan de forma desproporcionada en relación con los incrementos de dosis. Una dosis de 600 mg genera un pico de 10 mg/L, con una semivida de eliminación de 3 h, mientras que la dosis de 1.200 mg proporciona un pico de 30 mg/L y una semivida de 5 h. A partir de dosis superiores a 300 mg, rifampicina se elimina con la orina en cantidades crecientes por saturación del metabolismo hepático. En pacientes con filtrado glomerular ≤ 10 mL/min y en hemodiálisis, se recomienda ajustar la dosis a 300 mg/día. Difunde relativamente bien a través de las membranas celulares y se elimina con las secreciones.

El parámetro farmacodinámico que predice la eficacia clínica de rifampicina y determina el riesgo de selección de mutantes resistentes, es el valor del cociente Cmax/CMI. No se ha determinado el valor óptimo de este cociente frente a *S. aureus*.

Rifampicina es un potente inductor de la actividad de la glucoproteína-P y de varios enzimas hepáticos que intervienen en procesos metabólicos de fase I y II. En consecuencia, la concentración sérica de muchos fármacos administrados simultáneamente puede disminuir de forma significativa. Entre ellos se encuentran los siguientes antibióticos: claritromicina, eritromicina, clindamicina, doxiciclina, linezolid, cloranfenicol, cotrimoxazol y moxifloxacino. Entre los efectos adversos destacan la toxicidad hepática y los efectos derivados de reacciones de hipersensibilidad.

La experiencia clínica en el tratamiento de la infección estafilocócica con el empleo de asociaciones que contienen rifampicina ha sido favorable en infecciones que cursan con la formación de biopelículas (infección sobre material protésico, osteomielitis crónica). Fuera de estas situaciones, las asociaciones de otros antibióticos con rifampicina no ofrecen ventajas sobre la monoterapia. Rifampicina es probablemente superior a otros antibióticos activos frente a *S. aureus* en la capacidad de descolonización nasal y en la facultad de eliminar microorganismos intracelulares que, eventualmente pueden ser causa de infección estafilocócica recidivante sin un foco aparente.

RECOMENDACIONES

46. En el tratamiento de la infección estafilocócica, debe considerarse el empleo de asociaciones con rifampicina, si la cepa es sensible a ésta y la infección cursa con:

a) formación de biopelículas (infección sobre material protésico o secuestro óseo),

b) posible crecimiento del microorganismo en el endotelio vascular (bacteriemia persistente o recidivante sin foco aparente).

47. Rifampicina puede disminuir la concentración sérica y la semivida de eliminación de los siguientes antibióticos

administrados simultáneamente: claritromicina, eritromicina, clindamicina, doxiciclina, linezolid, cloranfenicol, cotrimoxazol y moxifloxacino.

48. No es aconsejable el empleo de rifampicina en los primeros días de tratamiento de la infección estafilocócica, antes del desbridamiento o drenaje quirúrgicos, porque:

a) rifampicina puede antagonizar la actividad antimicrobiana de la mayoría de antibióticos (excepto daptomicina), y b) el riesgo de aparición de resistencia es alto al inicio del tratamiento cuando la carga bacteriana es elevada.

49. La asociación de rifampicina con vancomicina puede plantearse en el tratamiento de la neumonía o la meningitis por SARM, dada la limitada difusión de vancomicina a estas áreas. La asociación no evita necesariamente la aparición de resistencia a rifampicina. La resistencia puede ser cruzada y abarcar a ambos antibióticos.

50. En el tratamiento de la infección estafilocócica, es aconsejable no emplear dosis de rifampicina inferiores a 600 mg por toma. Pueden utilizarse 600 mg/12-24h.

TEICOPLANINA

Actividad frente a *S. aureus*

Teicoplanina tiene actividad bactericida frente a *S. aureus*, tiempo dependiente, más lenta que la ejercida por vancomicina[371]. En algunos estudios, la actividad de teicoplanina resultó bacteriostática[680] y similar a la de linezolid[681]. De acuerdo con los datos del EUCAST, correspondientes al año 2012, la CMI_{90} de teicoplanina frente a *S. aureus* es de 1 mg/L, tanto frente a cepas de SASM como de SARM. La concentración mínima bactericida (CMB) es 1-2 veces superior a la CMI y, en presencia de suero, aumenta entre 8 y 16 veces, debido al alto grado de fijación proteica[682]. El efecto postantibiótico frente a *S. aureus* es superior a 2 h.

Los mecanismos de resistencia a teicoplanina son similares a los de vancomicina[683,684]. Las cepas resistentes a vancomicina suelen ser resistentes a teicoplanina[272]. El desarrollo de resistencia ocurre con mayor facilidad con teicoplanina que con vancomicina[685]. Se observa la aparición de mutantes resistentes a partir de inóculos de 10^7 UFC/mL. La CPM es 10 veces superior al valor de la CMI[686]. En un estudio realizado con 479 aislados de SARM, obtenidos entre 1985 y el 2007 en EEUU y Europa, la CMI_{90} de teicoplanina y vancomicina fue de 1 mg/L y la CMB_{90} de 32 y 2 mg/L respectivamente. Ninguna cepa fue tolerante (CMB/CMI ≥32) a daptomicina, 26 lo fueron a vancomicina (6,1%) y 90 a teicoplanina (18,8%)[687]. La mayoría de cepas tolerantes a vancomicina lo son también a teicoplanina[688]. Tanto la respuesta clínica como la mortalidad de la infección por SARM tratada con teicoplanina son significativamente peores cuando la CMI de teicoplanina determinada por Etest es >1,5 mg/L, en comparación con la infección producida por cepas con CMI ≤1,5 mg/L[689].

Las asociaciones de teicoplanina con un aminoglucósido o con un carbapenem pueden ser sinérgicas[79].

Parámetros de farmacocinética y farmacodinamia. Efectos adversos

Teicoplanina se administra por vía iv o im. Una dosis de 6 mg/kg (400 mg) iv genera un pico sérico de 70 mg/L. La fijación a proteínas plasmáticas es superior al 95% y el Vd de 0,8-1,6 L/kg. La elevada fijación proteica no parece influir de forma significativa en el poder bactericida del suero (PBS) frente a *S. aureus*. En un estudio realizado en voluntarios sanos a los que se administraron 500 mg de vancomicina o 200 mg de teicoplanina, se obtuvieron los mismos valores de PBS de 1/8 a 1/32 con ambas pautas, a pesar de que la concentración sérica de vancomicina fue de 25,5 mg/L y la de teicoplanina de 10,8 mg/L[680]. La semivida de eliminación es de 50-70 h y aumenta de forma significativa tras la administración de múltiples dosis[682].

La eficacia clínica de teicoplanina, en el tratamiento de la infección por SARM de gravedad leve o moderada, se relaciona con la obtención de un valle superior a 10 mg/L[690]. En caso de endocarditis o artritis por SARM el valle óptimo es ≥20 mg/L. Teicoplanina penetra escasamente en las vegetaciones de la endocarditis. Empleando tres dosis de carga de 6 mg/kg/12h (400 mg/día), seguidas de 6 mg/kg/día, se alcanza un valle de 10 mg/L, a partir del 4º día de tratamiento[691]. Otra posibilidad, es administrar la dosis inicial de carga en una sola toma de 800-1.200 mg. En un estudio realizado en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos, que recibieron las tres dosis de carga de 6 mg/kg/12h, sólo en 4 de 14 pacientes se obtuvo un valle de 10 mg/L[508]. Para alcanzar un valor de 20 mg/L se requieren dosis al menos de 12-15 mg/kg/día (≥800 mg/día). En pacientes UDVP y en grandes quemados suelen necesitarse así mismo dosis de 12 mg/kg/día y en caso de hipoalbuminemia importante dosis de 8 mg/kg/día (600 mg/día)[680,692]. En general no es necesario realizar determinaciones de la concentración sérica, excepto en situaciones en las que el aclaramiento plasmático es impredecible (UDVP, grandes quemados y probablemente pacientes críticos) o cuando la obtención de un valle superior a 20 mg/L resulta crítico, como es el caso de la endocarditis. Dada la prolongada semivida de eliminación de teicoplanina, se ha ensayado la administración de dosis de 12-15 mg/kg a días alternos, con objeto de facilitar el tratamiento en régimen domiciliario. En pacientes con un filtrado glomerular superior a 90 mL/minuto, se obtiene un valle a las 48 h de 10-20 mg/L[693,694]. Sin embargo la experiencia clínica con el empleo de esta pauta es escasa.

Teicoplanina no penetra de forma apreciable en el LCR. En el hueso cortical y en el esponjoso, con la dosis habitual, se alcanza una concentración de 2 y 7,5 mg/L respectivamente, valores correspondientes a un 12% y 48% de la concentración plasmática simultánea, e inferiores a los obtenidos en el mismo estudio, por vancomicina[695].

El 80% de la dosis se elimina con la orina. En caso de insuficiencia renal, si el aclaramiento de creatinina es de 40-60 mL/min puede emplearse la misma dosis administrándola a días alternos. Con aclaramientos inferiores a 40 mL/min, el intervalo entre dosis se prolonga a 3 días. La hemodiálisis no aumenta el aclaramiento de teicoplanina, por lo que no se requieren dosis adicionales después de cada sesión.

El síndrome del hombre rojo, descrito con vancomicina, es excepcional con teicoplanina, incluso cuando ésta se administra en bolus iv. La toxicidad renal y ótica son así mismo menos frecuentes que con vancomicina. En una revisión de 117 pacientes que presentaron efectos secundarios a la administración de vancomicina, en forma de fiebre en 24 casos, exantema en 77, fiebre con exantema en 8 y neutropenia en 8, vancomicina se sustituyó por teicoplanina. Solo un 10% de los pacientes experimentaron fiebre o exantema cuando recibieron teicoplanina. Sin embargo, la mitad de los pacientes que presentaron neutropeni a con vancomicina desarrollan también neutropenia inducida por teicoplanina[696]. La administración de dosis altas de teicoplanina se ha asociado con la aparición de fiebre[697,698].

Experiencia en el tratamiento de la infección por *S. aureus*

Teicoplanina, empleada en una dosis inicial de carga de 400 mg seguida de 200 mg día, fracasó en más del 50% de casos de infección estafilocócica[699,700] a pesar de que la CMI de la mayoría de aislados era menor de 1 mg/L y la concentración valle de teicoplanina era mayor de 1 mg/L. Los estudios siguientes se realizaron con dosis progresivamente más elevadas.

Teicoplanina se ha utilizado en el tratamiento de la infección de prótesis articulares o material de osteosínteis producida por SARM[701], en la osteomielitis aguda o crónica[697,698] y en la artritis séptica[698] producidas por *S. aureus,* en su mayoría SASM. Se trata de revisiones retrospectivas, los periodos de seguimiento son poco precisos y las dosis de teicoplanina empleadas varían desde 6 a más de 12 mg/kg. El material protésico o de osteosíntesis se retiró y los autores consideraron al porcentaje de curaciones similar al obtenido con las pautas estándar. En los pacientes con artritis séptica el pronóstico fue mejor cuando se emplearon dosis de 12 mg/kg. En cambio, en los casos de osteomielitis, la dosis de 6 mg/kg fue suficiente[698].

Teicoplanina utilizada a dosis de 10 mg/kg/12 horas los 3 primeros días, seguido de 6 mg/kg/12 horas los días 4 a 7 y 7 mg/kg/día hasta completar 28 días, se comparó con la asociación de cloxacilina y gentamicina administrada durante 2 semanas, en el tratamiento de la endocarditis de la tricúspide producida por SASM, en pacientes UDVP. Se observó bacteriemia "de brecha" en 3 casos del grupo de teicoplanina en los días 6, 14 y 19. El tratamiento fracasó en un caso de 8 en la rama de cloxacilina frente a 4 de 6 en la de teicoplanina[124]. Los mismos autores, en un estudio posterior, compararon teicoplanina administrada a dosis de 12 mg/kg/día, con vancomicina y cloxacilina. Los tres antibióticos se asociaron a gentamicina y se mantuvieron durante 14 días. Los pacientes eran así mismo UDVP con endocarditis de la tricúspide producida por SASM. La duración de la fiebre fue significativamente más prolongada en la rama de teicoplanina y la tasa de fracasos, tanto clínicos como microbiológicos, así como los efectos secundarios, fueron significativamente superiores en los pacientes que recibieron tratamiento con el glucopéptido[123]. Otros estudios han confirmado la elevada tasa de fracasos de teicoplanina en el tratamiento de la endocarditis estafilocócica[702] y la necesidad de emplear dosis de al menos 12 mg/kg/día para obtener una concentración en el valle ≥ 20 mg/L.

Teicoplanina se ha comparado con vancomicina en el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos grampositivos[703] y en el tratamiento de la bacteriemia persistente por SARM en pacientes ancianos[704], sin que se apreciaran diferencias significativas en los resultados de eficacia clínica. Un metaanálisis en el que se incluyeron 24 estudios realizados entre 1986 y el 2007, con un total de 2.332 pacientes, tampoco encontró diferencias significativas en la tasa de fracasos clínicos o microbiológicos, en la mortalidad, ni en otros parámetros secundarios de eficacia. La nefrotoxicidad, el síndrome del hombre rojo y la necesidad de retirar el tratamiento, fueron más frecuentes en la rama de vancomicina. La principal limitación del metaanálisis, es la escasez de pacientes con infección por SARM en los estudios incluidos[705].

Teicoplanina se comparó con linezolid en tres estudios que se han comentado en el apartado dedicado a este último. Linezolid fue significativamente más eficaz que teicoplanina para reducir la colonización nasal por SARM[631,632], y resulto superior a teicoplanina en el porcentaje de pacientes que evolucionaron favorablemente, sobre todo en el grupo de pacientes con bacteriemia[632]. La mayor capacidad de linezolid respecto a teicoplanina para reducir la colonización nasal por *S. aureus,* se confirmó en un estudio diseñado para analizar la influencia de ambos antibióticos sobre el estado de portador nasal[634]. Una revisión retrospectiva de la experiencia en el tratamiento con linezolid o teicoplanina en 260 pacientes con infección por microorganismos grampositivos, incluyendo *S. aureus*, mostró una mejor respuesta clínica con reducción significativa de los días de estancia hospitalaria en los pacientes que recibieron linezolid[633]. En pacientes con bacteriemia estafilocócica de distintos focos de origen, el tratamiento con un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) fue inferior al tratamiento con linezolid en cuanto a reducción de la mortalidad y erradicación bacteriológica[628].

La prolongada semivida de eliminación, junto con la posibilidad de administración en bolus, ha justificado la elección de teicoplanina para la profilaxis de la infección en cirugía limpia, con colocación de material protésico. En hospitales con alta prevalencia de infección por SARM, el empleo de teicoplanina sola[706,707] o asociada con una cefalosporina[708], ha reducido significativamente la tasa de infección postoperatoria por SARM y, probablemente, reduce así mismo la infección por estafilococo coagulasa negativa resistente a meticilina

Conclusiones

Teicoplanina tiene actividad bactericida frente a *S. aureus*, tiempo-dependiente, más lenta que la de vancomicina. Según los datos del EUCAST, correspondientes al año 2012, la CMI_{90} de teicoplanina frente a *S. aureus* es de 1 mg/L, tanto frente a cepas de SASM como de SARM.

Los mecanismos de resistencia a teicoplanina son similares a los de vancomicina. El desarrollo de resistencia ocurre con mayor facilidad con teicoplanina que con vancomicina. La CPM es 10 veces superior a la CMI. Un porcentaje variable de cepas de SARM, superior en cualquier caso al de vancomicina, muestra el fenómeno de tolerancia. La respuesta clínica y la mortalidad de la infección por SARM tratada con teicoplanina son significativamente peores cuando la CMI de teicoplanina determinada por Etest es

>1,5 mg/L, en comparación con la infección producida por cepas con CMI ≤1,5 mg/L. Teicoplanina no penetra de forma apreciable en el LCR. Las asociaciones de teicoplanina con un aminoglucósido o con un carbapenem pueden ser sinérgicas.

La eficacia clínica de teicoplanina, en el tratamiento de la infección por SARM de gravedad leve o moderada, se relaciona con la obtención de un valle >10 mg/L. En caso de endocarditis o artritis por SARM el valle óptimo es ≥20 mg/L. Empleando tres dosis de carga de 6 mg/kg/12h (800 mg/día), seguidas de 6 mg/kg/día, se alcanza un valle de 10 mg/L, a partir del 4º día de tratamiento. Otra posibilidad, es administrar la dosis inicial de carga en una sola toma de 800-1200 mg. Para alcanzar un valle de 20 mg/L se requieren dosis de al menos 12-15 mg/kg/día (≥800 mg/día). En pacientes UDVP y en grandes quemados suelen necesitarse así mismo dosis de 12 mg/kg/día. En general no es necesario realizar determinaciones de la concentración sérica, excepto en situaciones en las que el aclaramiento plasmático es impredecible (UDVP, grandes quemados y probablemente pacientes críticos) o cuando la obtención de un valle superior a 20 mg/L resulta crítico, como es el caso de la endocarditis.

Teicoplanina se ha utilizado en el tratamiento de la infección de prótesis articulares o material de osteosínteis, en la osteomielitis aguda o crónica y en la artritis séptica producidas por *S. aureus.* En los pacientes con artritis séptica el pronóstico fue mejor cuando se emplearon dosis de 12 mg/kg. En cambio, en los casos de osteomielitis, la dosis de 6 mg/kg fue suficiente. En el tratamiento de la endocarditis de la tricúspide por *S. aureus* teicoplanina, aún administrada a dosis altas, ha resultado sensiblemente menos eficaz que cloxacilina. Los estudios que han comparado teicoplanina con vancomicina en el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos grampositivos no han observado diferencias significativas en la eficacia clínica. La nefrotoxicidad, el síndrome del hombre rojo y la necesidad de retirar el tratamiento, fueron más frecuentes en la rama de vancomicina. En comparación con linezolid, teicoplanina es menos efectiva para erradicar el estado de portador nasal de SARM y los resultados de eficacia clínica son inferiores. Teicoplanina se ha empleado con éxito en la profilaxis de la infección estafilocócica (incluyendo SARM) en cirugía limpia, con colocación de material protésico.

RECOMENDACIONES

51. **Teicoplanina puede emplearse en la infección por SARM con las mismas indicaciones que vancomicina, excepto en la endocarditis y la infección del sistema nervioso central.**
52. **Frente a vancomicina, teicoplanina tiene la ventaja de poderse administrar en una sola dosis diaria, con un tiempo de infusión más corto, menor nefrotoxicidad y prácticamente sin riesgo de aparición del síndrome del hombre rojo. Sin embargo, la actividad intrínseca y el efecto bactericida son menores que los de vancomicina y la selección de mutantes resistentes se produce con mayor frecuencia. No es aconsejable emplear teicoplanina en el tratamiento de la endocarditis por SARM o la infección que cursa con criterios de sepsis grave.**
53. **El tratamiento con teicoplanina debe iniciarse siempre con una dosis de carga. Puede emplearse 3 dosis de 6 mg/kg/12h (400 mg/12h) o una dosis única de 12-18 mg/kg (800-1200 mg), seguido en ambos casos de 6 mg/kg/día (400 mg/día) o de 8 mg/kg/día (600 mg/día) en caso de hipoalbuminemia importante. En la artritis séptica por SARM y en cualquier otra infección por SARM producida en pacientes UDVP o grandes quemados, se requieren dosis de 12 mg/kg/12h (>800 mg/12h), 3 dosis seguidas de 12-15 mg/kg/día (≥800 mg/día). En el tratamiento de la artritis séptica es conveniente determinar la concentración en el valle y ajustar las dosis siguientes para mantenerlo en valores ≥20 mg/L.**
54. **En caso de infección por una cepa de SARM con CMI >1,5 mg/L, es preferible no utilizar teicoplanina. Si no se dispone de otra alternativa teicoplanina debe administrarse a dosis elevadas, para mantener un valle ≥20 mg/L.**
55. **Teicoplanina es el antibiótico de elección para profilaxis de la infección por microorganismos grampositivos en cirugía limpia con implantación de material extraño o protésico, especialmente en centros con alta incidencia de infección por SARM.**

TETRACICLINAS

Actividad frente a *S. aureus*

Las tetraciclinas tienen actividad bacteriostática, con efecto postantibiótico prolongado frente a *S. aureus*. La eficacia clínica es tiempo dependiente. De acuerdo con los datos del EUCAST, correspondientes al año 2012, la CMI_{90} de doxiciclina y minociclina frente a *S. aureus* es de 1 mg/L y 0,25 mg/L respectivamente, tanto frente a SASM como SARM. Estos valores son similares a los observados en EEUU con aislados de SARM procedentes de episodios de bacteriemia[637]. La CMI_{90} de tigeciclina es de 0,25 mg/L[464,709-717]. Minociclina es más activa que tigeciclina frente a SASM, pero menos frente a SARM. Frente a cepas de *S. aureus* resistentes a tetraciclinas, incluyendo minociclina[718,719] o resistentes a tetraciclinas y glucopéptidos[720], la CMI_{90} de tigeciclina es de 0,5 mg/L. La actividad de tigeciclina disminuye en presencia de oxígeno en el medio de cultivo. Si el antibiograma se realiza en medio de Mueller-Hilton recién preparado (menos de 12 horas) o en condiciones de anaerobiosis, se obtiene un valor de CMI unas 2-3 diluciones menor[721,722]. La actividad de las tetraciclinas es óptima a un pH de 6[641]. El efecto inóculo es de solo una o dos diluciones para incrementos de población bacteriana de 1-2 logaritmos.

La resistencia a las tetraciclinas surge por la adquisición de genes denominados *tet* transportados por elementos móviles (plásmidos, transposones conjugativos o integrones). Se han caracterizado más de 30 genes *tet.* Estos genes codifican dos tipos de proteínas. Unas son proteínas asociadas a la membrana que actúan extrayendo el antibiótico del interior de la bacteria (TetL, TetK). Se trata de bombas pertenecientes a la familia de los facilitadores mayores, que intercambian el complejo tetraciclina-Mg por un protón. La bomba TetK confiere resistencia a todas las tetraciclinas de primera generación y a doxiciclina, pero no es activa

frente a minociclina ni tigeciclina[720,723]. En aislados de SARM que tienen el gen *tetK*, el tratamiento con doxiciclina, induce su expresión y la cepa adquiere resistencia[723]. Frente a estas cepas, minociclina resulta una opción más eficaz. Un segundo tipo de proteínas (TetM, TetO) obstaculizan la unión de la tetraciclina con el ribosoma. La CPM de doxiciclina frente a cepas de SARM es de 16-32 veces superior a la CMI[176].

Tigeciclina posee una cadena lateral voluminosa unida al carbono 9 que impide el reconocimiento de la molécula por las bombas de expulsión[724] y aumenta su afinidad por el ribosoma, evitando la interferencia que ejerce la presencia de TetM o TetO, con la unión del resto de tetraciclinas al ribosoma[725]. La resistencia por mutación cromosómica ocurre con una frecuencia inferior a 10^{-9} UFC. La exposición de SARM a concentraciones crecientes de tigeciclina puede seleccionar mutantes con CMI 16 a 32 veces superior a la original, debido a un aumento de expresión del gen *mepA* que codifica una bomba de la familia MATE[726].

La asociación de tigeciclina con quinolonas, aminoglucósidos, glucopéptidos, cotrimoxazol y rifampicina, en general ha resultado indiferente frente a *S. aureus*[727]. Minociclina asociada con rifampicina[728], o con fosfomicina[66] mostró cierta sinergia *in vitro* frente a SARM. La asociación de minociclina con rifampicina, empleada para impregnar la superficie de catéteres venosos centrales, puede evitar la selección de mutantes resistentes[729,730].

La exposición, durante 15-60 minutos, a la asociación de minociclina con EDTA y 25% de etanol, consiguió eliminar la biopelícula de *S. aureus,* en la superficie de un catéter venoso[731]. Tigeciclina, a concentraciones de 0,5-1 mg/L, sola o asociada a N-acetilcisteina, es activa *in vitro* frente a biopelículas producidas por *S. aureus*[732,733]. En estudios realizados con biopelículas de SARM, daptomicina fue el antibiótico más eficaz[297,298] seguido de minociclina y tigeciclina que a su vez fueron más activos que linezolid y rifampicina. Tigeciclina puede reducir la expresión de factores de virulencia en *S. aureus*, y entre ellos, la expresión del gen *ica* involucrado en la formación de la biopelícula[734].

Parámetros de farmacocinética y farmacodinamia. Efectos adversos

Doxiciclina y minociclina, administradas por vía oral, tienen una biodisponibilidad cercana al 95%. La administración con comida apenas modifica la absorción. Los cationes di y trivalentes (Ca, Fe, Mg) presentes en el sulfato ferroso, sucralfato, polivitamínicos y antiácidos, se unen con grupos funcionales cetónicos y alcohólicos de las tetraciclinas y forman complejos insolubles en agua, que disminuyen significativamente la biodisponibilidad por vía oral. El efecto es menor con doxiciclina y sobre todo con minociclina. La semivida de eliminación de ambas es de aproximadamente 20 h, por lo que se administran con una dosis inicial de carga de 200 mg seguido de 100 mg/12h por vía oral o iv. La unión a proteínas plasmáticas es del 85% en el caso de doxiciclina y del 75% para minociclina. Minociclina es algo más liposoluble que doxiciclina y tiene un Vd ligeramente mayor (1,1 L/kg, frente a 0,7 L/kg)[735]. El pico sérico, tras la administración de 200 mg por vía oral, es de 3 mg/L de minociclina y 5 mg/L de doxiciclina. La mayor liposolubilidad de minociclina facilita la difusión a tejidos y secreciones (saliva, lágrimas), por lo que se ha empleado con resultados favorables en la descolonización del estado de portador nasofaríngeo de *S. aureus* y de *N. meningitidis*. Doxiciclina se metaboliza en el hígado y los inductores del CYP3A4, como rifampicina, pueden disminuir su concentración sérica. Ambas se eliminan a través de la bilis, donde alcanzan una concentración varias veces superior a la sérica. Más del 30% de doxiciclina y hasta un 10% de minociclina se excreta por la orina sin modificar[736].

Tigeciclina se administra por vía iv en dosis de 100 mg seguidos de 50 mg/12h. El pico sérico es de 0,6 mg/L, la fijación proteica del 70%, la semivida de eliminación de 40 h y el Vd de 8 L/kg[724,736-740]. Menos del 30% de la dosis se metaboliza en el hígado (glucuronoconjugación y acetilación), el 60% se elimina por vía biliar y un 15% por la orina como fármaco activo[741,742]. La concentración de tigeciclina en los macrófagos alveolares y en leucocitos polimorfonucleares es al menos 20 veces superior a la concentración extracelular[743]. Tigeciclina tiene actividad bacteriostática frente a *S. aure*us en el citoplasma de los leucocitos[743]. En presencia de albúmina, la actividad antibacteriana de tigeciclina es mayor de lo que sería esperable en razón de su fracción libre[744]. Con las meninges normales el paso al LCR es inferior al 1%[745].

No se necesitan ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal o de insuficiencia hepática leve o moderada[736]. En la insuficiencia hepática grave, la dosis debe disminuirse a la mitad. Tigeciclina no se extrae en cantidad significativa con la hemodiálisis[741], por lo que no es necesario modificar la dosis.

Con una dosis de 100 mg/12h, doxiciclina y minociclina tienen un ABC_{24h} en torno a 100 mg.h/L. El ABC_{24h} de tigeciclina, administrada a la dosis de 50 mg/12h es de 5 mg.h/L. El parámetro farmacodinámico que se relaciona con la eficacia es el cociente ABC_{24h}/CMI. En un estudio realizado *in vitro* en el que se analizó la farmacodinámica de minociclina frente a cepas de SARM, un valor de ABC_{24h}/CMI de 34 obtuvo un efecto bacterioestático y un valor de 76 redujo la población bacteriana viable en un logarítmo[728]. En los estudios de fase III de tratamiento con tigeciclina de la infección estafilocócica de piel y partes blandas, un valor de ABC_{24h}/CMI de 18 mg.h/L se correlacionó con la respuesta clínica y la erradicación del microorganismo[746]. En un modelo de neumonía estafilocócica en ratas el tratamiento con tigeciclina alcanzó una eficacia óptima cuando el ABC_{24h}/CMI fue superior a 3 mg.h/L. La aparente mayor eficacia en el tratamiento de la infección respiratoria, probablemente se deba a la alta concentración de tigeciclina en los macrófagos y el líquido de revestimiento alveolar, lugares donde el ABC_{24h} de antibiótico libre es varias veces superior al observado en el plasma[747]. En estudios realizados con un modelo de infección en ratas neutropénicas, el tratamiento con tigeciclina obtuvo el 80% de eficacia máxima cuando la concentración de fármaco libre permaneció por encima de la CMI, al menos durante el 50% del intervalo entre dosis[748]. Tigeciclina tiene una farmacocinética linear. Cuando la infección cursa con criterios de sepsis grave o con una carga bacteriana elevada, hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a 100-150 mg/12h, con objeto de elevar la concentración sérica y alcanzar el parámetro farmacodinámico asociado a eficacia[749]. Se desconoce la potencial toxicidad y efectos adversos derivados del empleo de dosis superiores a 50 mg/12h.

Entre los efectos secundarios se incluyen las alteraciones gastrointestinales (anorexia, nauseas, vómitos), más frecuentes con tigeciclina[750], seguido de minociclina. La detención accidental en el esófago de una cápsula de doxiciclina, puede producir ulceración esofágica. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad y fotosensibilidad cutánea, vasculitis y lupus inducido por fármacos. Con el empleo de minociclina se ha observado la aparición de alteraciones vestibulares (vértigo, ataxia, acúfenos) y en tratamientos prolongados (3-4 semanas), pigmentación de uñas, piel y/o conjuntiva, en general reversible al retirar el tratamiento. Las tetraciclinas pueden depositarse en los huesos y dientes y causar retardo del crecimiento óseo y coloración de los dientes. Minociclina y probablemente tigeciclina puede disminuir los requerimientos de insulina del paciente diabético. Una complicación rara, que puede observarse en adultos jóvenes, es la aparición de hipertensión craneal benigna[751].

Experiencia en el tratamiento de la infección por *S. aureus*

La experiencia clínica con el empleo de doxiciclina y minociclina en el tratamiento de la infección estafilocócica procede de varios estudios retrospectivos en los que, la mayoría de pacientes, sufría infección de piel y partes blandas. Doxiciclina, en dosis de 100 mg/12h, se comparó con cotrimoxazol 160-800 mg/12h, en el tratamiento de 34 pacientes con celulitis producida por *S. aureus* (SARM en 23 casos). Se observaron tres fracasos en el grupo tratado con cotrimoxazol, frente a ninguno en el grupo que recibió doxiciclina[223]. En otro estudio se analizó la evolución clínica de 24 pacientes con infección por SARM tratados con doxiciclina o minociclina. El 67% sufría infección de piel o partes blandas y 20 (83%) evolucionaron favorablemente. Los autores revisan la experiencia comunicada en la literatura y recogen 85 episodios de infección por *S. aureus*. En la mayoría de casos se trata de infecciones por SASM, localizadas en la piel y tratadas con minociclina. La tasa de curación fue del 85%[752]. Minociclina se empleó con resultados favorables en el tratamiento de 6 casos de infección osteoarticular por *S. aureus*[753]. Doxiciclina se comparó con un betalactámico en el tratamiento de 282 episodios de infección de piel y partes blandas producida por SARM. En 90 episodios se utilizó doxiciclina y en 192 cefalexina o amoxicilina-clavulánico. El 75% de pacientes tenían un absceso, un 13% un forúnculo y un 12% celulitis originada en un foco de supuración. En el 80% de casos se realizó drenaje. El fracaso del tratamiento, definido por la necesidad de un nuevo drenaje o de ingreso hospitalario en los dos días siguientes, se observo en un 4,4% de los pacientes tratados con doxiciclina y el 12% de los que recibieron un betalactámico. En el análisis multivariado, recibir tratamiento con un betalactámico se asoció con una mayor probabilidad de fracaso del tratamiento (p=0,02)[754]. En áreas donde la sensibilidad de SARM a tetraciclinas de segunda generación es elevada, éstas parecen ser una pauta apropiada para el tratamiento empírico de la infección de piel y partes blandas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que si bien la mayoría de infecciones cutáneas se deben a *S. aureus*, a menudo no puede descartarse la implicación de estreptococo beta hemolítico del grupo A o de los grupos C o G, en los que el empleo de una tetraciclina, puede no ser el tratamiento óptimo.

La experiencia con la utilización de tetraciclinas, en el tratamiento de la infección estafilocócica de otra localización, que no sea la piel y partes blandas, es insuficiente para aconsejar su empleo, en particular si la infección cursa con bacteriemia o con criterios de gravedad.

La impregnación de catéteres vasculares con minociclina y rifampicina se ha utilizado con éxito para prevenir la infección del catéter venoso[730,755].

Tigeciclina se ha mostrado eficaz en varios modelos de infección estafilocócica en animales, incluyendo un modelo de osteomilitis en conejos[756], uno de endocarditis aórtica en ratas[757] y otro de endocarditis en conejos[758]. En éste último, tigeciclina resultó menos eficaz que daptomicina y ceftaroline.

La eficacia clínica de tigeciclina se ha estudiado en varios ensayos, realizados a doble ciego, en los que el tratamiento se asignó de forma aleatoria. Tigeciclina se utilizó a dosis de 50 mg/12h después de una dosis inicial de carga de 100 mg y se comparó con vancomicina asociada a aztreonam en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas[759] y con imipenem-cilastatina en el tratamiento de la infección intraabdominal[750]. En los estudios de infección de piel y partes blandas se incluyeron 833 pacientes valorables. La tasa de curación clínica fue del 86,5% en la rama de tigeciclina y del 88,6% en la de vancomicina (P=0,42). Se obtuvo la erradicación bacteriológica en el 86,4% y el 88,5% de casos respectivamente (P=0,53). *S. aureus* fue el agente etiológico en 319 episodios (254 SASM y 65 SARM). No se observaron diferencias significativas entre las dos pautas, en la tasa de curación alcanzada en los casos de infección por *S. aureus*. En los estudios de infección intraabdominal se incluyeron 1.382 pacientes valorables. La tasa de respuesta clínica fue del 86,7% para tigeciclina y del 87,1% para imipenem. La tasa de erradicación bacteriológica fue del 86,1% y 86,2% respectivamente. En ambos casos la diferencia no fue significativa. En 59 episodios se aisló *S. aureus* (52 SASM) y la tasa de curación con ambas pautas fue similar. Tigeciclina se comparó con vancomicina o con linezolid en un estudio doble ciego y con aleatorización 3 a 1, en el que se incluyeron 117 pacientes con infección por SARM o por enterococo resistente a vancomicina. La mayoría de pacientes sufría infección de piel o partes blandas. La evolución fue favorable en el 81,4% de los tratados con tigeciclina y el 83.9% de los que recibieron vancomicina o linezolid[760]. En un metaanálisis de los pacientes con infección por SARM o por enterococo resistente a vancomicina, incluidos en los diferentes estudios realizados con tigeciclina, se observó que, en caso de infección de piel y partes blandas, neumonía de origen comunitario o infección intraabdominal, la monoterapia con tigeciclina es tan efectiva como el tratamiento estándar. Sin embargo, la mortalidad fue más elevada en la rama de tigeciclina, aunque la diferencia no fue significativa[761].

Conclusiones

Las tetraciclinas tienen actividad bacteriostática, con efecto postantibiótico prolongado frente a *S. aureus* y eficacia tiempo-dependiente. La CMI_{90} de doxiciclina es de 1 mg/L y la de minociclina y tigeciclina de 0,25 mg/L, tanto frente a SASM como SARM. Minociclina es más activa que tigeciclina frente a SASM, pero me-

nos frente a SARM. La actividad de tigeciclina disminuye en presencia de oxígeno en el medio de cultivo. El antibiograma debe realizarse en medio de Mueller-Hilton recién preparado (menos de 12 horas). La actividad de las tetraciclinas es óptima a un pH cercano a 6.

La resistencia a las tetraciclinas surge por la adquisición de genes que codifican bombas que extraen el antibiótico del interior de la bacteria (TetL, TetK). TetK confiere resistencia a todas las tetraciclinas de primera generación y a doxiciclina, pero no es activa frente a minociclina, ni tigeciclina. Otro mecanismo de resistencia obedece a la presencia de proteínas (TetM, TetO) que obstaculizan la unión de la tetraciclina con el ribosoma. La CPM de doxiciclina frente a cepas de SARM es de 16-32 veces la CMI.

Doxiciclina y minociclina, administradas por vía oral, tienen una biodisponibilidad cercana al 95%. Se utilizan con una dosis inicial de carga de 200 mg seguido de 100 mg/12h por vía oral o iv. El pico sérico, tras la administración de 200 mg por vía oral, es de 3 mg/L y 5 mg/L de minociclina y doxiciclina respectivamente. Minociclina es algo más liposoluble, difunde mejor a los tejidos y secreciones y tiene un Vd mayor (1,1 L/kg *vs* 0,7L/kg). Doxiciclina se metaboliza en el hígado y los inductores del CYP3A4, como rifampicina, pueden disminuir su concentración sérica.

Tigeciclina se administra por vía iv en dosis de 100 mg seguidos de 50 mg/12h. El pico sérico es de 0,6 mg/L, y el Vd de 8 L/kg La concentración de tigeciclina en los macrófagos alveolares y en leucocitos polimorfonucleares es 20 veces superior a la extracelular.

Con una dosis de 100 mg/12h, doxiciclina y minociclina tienen un ABC_{24h} en torno a 100 mg.h/L. El ABC_{24h} de tigeciclina, administrada a la dosis de 50 mg/12h es de 5 mg.h/L. El parámetro farmacodinámico que se relaciona con la eficacia es el cociente ABC_{24h}/CMI. En los estudios de fase tres de tratamiento con tigeciclina de la infección de piel y partes blandas de etiología estafilocócica, un ABC_{24h}/CMI de 18 mg.h/L se correlacionó con la respuesta clínica y la erradicación del microorganismo. Tigeciclina tiene una farmacocinética linear y cuando la infección cursa con criterios de sepsis grave o con carga bacteriana elevada, hay que considerar el aumento de dosis a 100-150 mg/12h, con objeto de alcanzar el parámetro farmacodinámico óptimo. Se deconoce la toxicidad y efectos adversos derivados del empleo de dosis superiores a 50 mg/12h.

Entre los efectos secundarios se incluyen: alteraciones gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad y fotosensibilidad cutánea. Con el empleo de minociclina se ha observado la aparición de alteraciones vestibulares y en tratamientos prolongados, pigmentación de uñas, piel y/o conjuntiva, en general reversible al retirar el tratamiento. Las tetraciclinas pueden depositarse en los huesos y dientes y causar retardo del crecimiento óseo y coloración de los dientes.

La experiencia clínica con el empleo de doxiciclina y minociclina en el tratamiento de la infección estafilocócica se limita a pacientes con infección de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada, producida tanto por SASM como por SARM. En áreas donde la sensibilidad de SARM a tetraciclinas de segunda generación es elevada, éstas pueden ser una pauta apropiada para el tratamiento empírico de la infección de piel y partes blandas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que su actividad puede no ser óptima en caso de infección por estreptococo beta hemolítico. Los estudios clínicos realizados con tigeciclina en pacientes con infección de piel y partes blandas, neumonía de origen comunitario o infección intraabdominal de etiología estafilocócica, muestran tasas de evolución favorable, similares a las obtenidas con la terapia estándar para estas indicaciones. Sin embargo, la mortalidad fue más elevada en los pacientes tratados con tigeciclina, aunque la diferencia no fue significativa.

RECOMENDACIONES:

56. Minociclina y doxiciclina se incluyen entre las posibles alternativas de tratamiento por vía oral de la infección por SARM de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada.

57. Minociclina es más activa y tiene un menor riesgo de desarrollo de resistencia en que doxiciclina y, a diferencia de ésta, no se metaboliza a través del CYP3A4. Sin embargo, los efectos adversos, aunque no graves, pueden ser más frecuentes que los observados con doxiciclina.

58. Tigeciclina se incluye entre las posibles alternativas de tratamiento por vía iv de la infección por SARM de piel y partes blandas, de gravedad moderada. Cabe considerar su elección en caso de infección polimicrobiana.

59. En caso de infección estafilocócica grave u originada en un foco con carga bacteriana elevada, si se considera la utilización de tigeciclina, debe valorarse la conveniencia de emplear dosis de 100 mg/12h.

VANCOMICINA

Actividad frente a *S. aureus*

Vancomicina tiene actividad bactericida frente a *S. aureus*, tiempo-dependiente, más lenta que la ejercida por los betalactámicos. La CMI frente a *S. aureus*, varía ligeramente en función del método empleado para determinarla. Con el método de microdilución (considerado de referencia) la CMI_{90} es de 1 mg/L[203,243,245,246,463,466,467,762,763]. Los sistemas MicroScan, Phoenix[764] y E-test[765-772], suelen obtener valores de CMI superiores en una dilución mientras que, el sistema Sensititre y el Vitek tienden a dar lecturas iguales o inferiores a las de la microdilución[764,766]. Es posible que la diferencia observada entre el E-test y la microdilución se deba, al menos en parte, al hecho de que en la microdilución se utiliza un inóculo bacteriano menor[773].

La determinación de la CMI de vancomicina tiene relevancia clínica porque la respuesta al tratamiento, tanto con vancomicina como con cloxacilina, en pacientes con infección por una cepa de *S. aureus* considerada sensible, varía en función del valor de la CMI dentro del intervalo de sensibilidad (0,5-2 mg/L). La mayoría de estudios realizados en la última década muestran que, en caso de neumonía o bacteriemia producidas por SARM, el riesgo de fracaso clínico y la mortalidad bajo tratamiento con vancomicina, son ma-

yores cuando la CMI de ésta se halla en el límite alto del intervalo de sensibilidad[136,625,766,767,774-788]. Un metaanálisis de 22 estudios en los que se examinó la correlación entre el valor de la CMI de vancomicina y el pronóstico de la infección por SARM, confirmó que, con independencia del origen de la infección y de la metodología utilizada para determinar la CMI, la mortalidad es significativamente superior cuando el aislado tiene una CMI de vancomicina de 2 mg/L[789]. Un fenómeno similar se ha observado en la respuesta al tratamiento con cloxacilina en caso de bacteriemia producida por cepas de SASM con CMI de vancomicina en el límite alto de sensibilidad[136,138]. De esta forma, una CMI de vancomicina de 2 mg/L predice tanto un mayor riesgo de fracaso del tratamiento con vancomicina en caso de infección por SARM como de fracaso del tratamiento con cloxacilina en la infección por SASM. En la práctica clínica, los valores de CMI proporcionados por el E-test discriminan mejor a los pacientes con riesgo de fracaso del tratamiento con vancomicina[766,767]. Los estudios realizados utilizando el E-test aconsejan considerar como punto de corte de interés clínico un valor de CMI ≥1,5 mg/L[766,767,776,778,779,782]. En cambio, cuando se emplea la microdilución en caldo, como punto de corte válido en clínica debe considerarse una CMI de ≥1mg/L[774,775,777].

Vancomicina tiene efecto inóculo. *In vitro*, la actividad bactericida prácticamente desaparece cuando la densidad de población de *S. aureus* es de 10^9 UFC/mL[24,790]. La exposición a vancomicina de cepas de *S. aureus* toxigénicas, induce la expresión y liberación de exotoxinas como la TSST-1 y la LPV[23,160]. Vancomicina es activa a valores de pH cercanos a 5[41], pero pierde actividad en condiciones de anaerobiosis[791-793] y es poco o nada activa frente a población bacteriana intracelular[41,52] y frente a variantes de colonia pequeña[794]. Así mismo, la actividad sobre biopelículas es muy reducida, tanto *in vitro*[54,326,795] como en modelos experimentales de infección sobre implantes[297,796,797]. En presencia de líquido de diálisis peritoneal vancomicina pierde la actividad bactericida[291,798].

El efecto de vancomicina sobre la inmunidad de colonización se ha estudiado en ratas. Los cambios en la flora del colon facilitaron la colonización por *Klebsiella* productora de betalactamasas de espectro extendido y enterococo resistente a vancomicina[312].

El desarrollo de resistencia a vancomicina puede deberse a la presencia del gen *vanA* o a la existencia de un engrosamiento de la pared bacteriana. El gen vanA, procedente de *Enterococcus*, codifica una enzima que sustituye la alanina por lactato en el dipéptido terminal d-alanil-d-alanina. La afinidad de los glucopéptidos por el producto resultante d-alanil-d-lactato es cerca de 1.000 veces menor que la afinidad por el compuesto original, lo que se traduce en la aparición de resistencia de alto nivel (CMI ≥16 mg/L). Este mecanismo de resistencia se ha observado en casos aislados, descritos a mediados de la década de los años 90, pero no se ha diseminado y actualmente es excepcional[799,800], probablemente debido a una pérdida de aptitud o eficacia biológica (*fitness*) de las cepas que lo poseen[801]. La causa más habitual de resistencia de SARM a vancomicina, es el aumento de grosor de la pared bacteriana por disminución de la velocidad de recambio del peptidoglucano debido a una reducción de la actividad autolítica y/o una disfunción del gen *agr*[775,802-808]. La pared bacteriana de SARM puede contener entre 30 y 40 capas de peptidoglucano, en contraste con las 20 capas que poseen las cepas de SASM. Así mismo, el número de enlaces cruzados entre las cadenas de petidoglucano (puentes de pentaglicina), que habitualmente es del orden del 80-90%, disminuye, originando un aumento importante de residuos d-alanil-d-alanina libres[809,810]. Los residuos libres atrapan a las moléculas de vancomicina impidiendo que, un número suficiente de éstas, alcance el extremo distal del septo de división celular, lugar donde se produce la síntesis de la pared bacteriana[808,811,812]. Los determinantes genéticos que codifican estos cambios no se han identificado por completo. Probablemente obedecen a la existencia de múltiples mutaciones puntuales, que aparecieron progresivamente en diferentes genes[813-815]. La mutación en el gen *rpoB* es uno de los principales contribuyentes a la resistencia de *S. aureus* a vancomicina[646], y explica tanto el posible desarrollo de resistencia cruzada con rifampicina, como el fracaso de la asociación para evitar la aparición de resistencia. Se ha observado que las cepas procedentes de pacientes con bacteriemia por SARM, que han recibido vancomicina durante el mes previo, pueden tener valores de CMI de vancomicina más elevados, la actividad bactericida de ésta es menor y la expresión del gen *agr* tiende a disminuir[816,817]. La resistencia a vancomicina generada por el engrosamiento de la pared cursa con valores de CMI de 4-8 mg/L, considerados por el CLSI como resistencia intermedia y resistentes según el EUCAST. Las cepas con resistencia intermedia se reconocen con el acrónimo VISA. La resistencia puede ser homogénea, de forma que todas (o la mayoría) de las bacterias de la colonia expresan la resistencia, o heterogénea (cepas hetero-VISA). En este último caso, solo una de cada 10^{5-6}UFC/mL expresa la resistencia y puede crecer en presencia de 4-8 mg/L de vancomicina[818]. En las pruebas de sensibilidad *in vitro*, estas cepas se consideran sensibles (CMI ≤2 mg/L) porque los métodos habituales para determinación de la CMI, en el Laboratorio de Microbiología, utilizan inóculos bacterianos de 10^{4-5}UFC y tiempos de cultivo cortos que no permiten detectar la existencia de población hetero-VISA[819]. La probabilidad de que una cepa de SARM, sensible a vancomicina, sea hetero-VISA varía según el momento y la región geográfica donde se realiza el estudio y según el valor de la CMI. Es más probable encontrar cepas hetero-VISA cuando la CMI de vancomicina es de 2 mg/L, que cuando ésta es de 1 mg/L y es excepcional cuando la CMI es de 0,5 mg/L[781,820-824]. La exposición a vancomicina de una cepa hetero-VISA, puede seleccionar la población con resistencia intermedia (VISA) y causar bacteriemia persistente y/o fracaso del tratamiento. Sin embargo, cuando el microorganismo obtenido tras el fracaso terapéutico, se cultiva de nuevo *in vitro*, la resistencia a vancomicina desaparece, porque la población sensible, en ausencia del antibiótico, se multiplica con mayor rapidez y sobrepasa al fenotipo VISA[825-828]**.** En placas de agar, el aspecto de las colonias de cepas VISA puede mostrar cambios fenotípicos sutiles, consistentes en una menor pigmentación, menor grado de hemólisis beta, presencia de algunas colonias de menor tamaño y un crecimiento más lento[809,829]. Identificar la presencia de cepas hetero-VISA es laborioso, exige realizar un análisis del perfil poblacional empleando un inoculo elevado en presencia de vancomicina y/o mantener el cultivo durante periodos de 48 h. Otras posibilidades son: determinar la producción de delta-hemolisina en presencia vancomicina[830], realizar una prueba de E-test con un inóculo correspondiente a un Mcfarland de 2 (macro E-test)[831] o bien una prueba de E-test con una tira de teicoplanina y otra de vancomicina[832-834], en todos los aislados de SARM con CMI de vancomicina de 1-2 mg/L. Si la CMI para ambos antibióticos

es baja (<2 mg/L) la cepa se considera sensible a vancomicina, cuando la CMI de vancomicina es baja y la de teicoplanina elevada se trata de una cepa hetero-VISA y cuando la CMI de ambos antibióticos es alta se trata de una cepa VISA. La sensibilidad a teicoplanina se pierde antes que la de vancomicina, probablemente porque la actividad intrínseca basal de teicoplanina es menor que la de vancomicina[34]. La resistencia a vancomicina no es propia de SARM, puede observarse también en cepas de SASM[684]. *In vitro*, la concentración de vancomicina que previene la selección de mutantes resistentes es cerca de 16 veces superior al valor de la CMI[835].

El riesgo de fracaso de vancomicina en el tratamiento de la infección originada por una cepa hetero-VISA, depende de: i) la densidad de población bacteriana; ii) el valor del ABC_{24h}/CMI de la subpoblación resistente, concepto equivalente a la concentración que previene la selección de mutantes. En un estudio realizado *in vitro* con una cepa de SARM y otra de SASM se obtuvo, con ambas, un valor de CPM 4-8 veces superior a la CMI[288]. Otros trabajos han obtenido valores de CPM de 16 veces la CMI[836]; iii) el empleo de vancomicina sola o asociada a otro antibiótico anti-estafilocócico con el que no comparta el mecanismo de resistencia. La asociación con rifampicina no es una buena opción porque las cepas hetero-VISA y VISA son, con mayor frecuencia, resistentes a rifampicina que las sensibles a vancomicina[647]; iv) la capacidad de las defensas del paciente para eliminar, del foco infeccioso, las pocas bacterias resistentes seleccionadas por el antibiótico[837-839]. De hecho, estos factores son similares a los que determinan el riesgo de selección de mutantes resistentes durante el tratamiento antibiótico de cualquier infección bacteriana. Cada una de estas variables puede explicar la aparente discordancia, observada a menudo en clínica, respecto al significado de las cepas hetero-VISA. En infecciones que cursan con una carga bacteriana elevada (endocarditis, osteomielitis, abscesos profundos, infección de material protésico), si la cepa causal es hetero-VISA, la monoterapia con vancomicina conlleva un alto riesgo de seleccionar la población VISA. El fracaso se traduce en la persistencia de la bacteriemia a pesar del tratamiento con vancomicina[260,647,821,831,840,841]. El riesgo de fracaso es 2,4 veces superior cuando se compara la infección producida por una cepa hetero-VISA frente a una sensible a vancomicina[839]. En cambio, los estudios que incluyen todos los episodios de bacteriemia estafilocócica, con independencia del foco de origen, o emplean asociaciones de vancomicina con otros antibióticos, no encuentran una relación significativa entre la infección por cepas hetero-VISA y el pronóstico[781,842-845].

En la mayoría de cepas de SARM el cociente CBM/CMI de vancomicina es ≤2. Cuando el cociente es ≥32 la cepa se considera tolerante. El fenómeno se observa en un porcentaje variable de cepas que puede oscilar entre un 5 y un 45%, según el centro y el periodo analizados[249,762]. De forma similar a lo observado con la resistencia heterogénea, la frecuencia de la tolerancia aumenta proporcionalmente con los incrementos de CMI de vancomicina[687,762]. El porcentaje de cepas tolerantes en aislados hetero-VISA se acerca al 70% y puede alcanzar el 100% en el caso de las cepas VISA[762]. Las cepas tolerantes a vancomicina suelen serlo también a teicoplanina[687,688], pero no a daptomicina[687]. La importancia de la actividad bactericida de vancomicina se ha puesto de manifiesto al menos en tres estudios que han analizado la relación entre el resultado de las curvas de letalidad, practicadas con el microorganismo causal de la bacteriemia y las tasas de mortalidad o de evolución clínica desfavorable. En el primer estudio, a los 30 días del inicio del tratamiento habían fallecido 6 de 13 pacientes (46%) en los que el efecto bactericida de vancomicina frente a la cepa causal fue inferior a 2.5 log en 24h, en cambio solo fallecieron 3 de 21 casos (14%) cuando el efecto bactericida fue igual o superior a 2,5 log en 24h (P=0.041)[777]. En un segundo estudio, realizado en 30 pacientes con bacteriemia por SARM, se observó una relación directa y significativa entre la curación clínica y la pendiente de las curvas de letalidad[774]. Este hallazgo se confirmó en otro estudio en el que se incluyeron 66 pacientes con bacteriemia por SARM y en el que la importancia de la actividad bactericida se relaciono con la mortalidad. Así, para alcanzar una probabilidad de supervivencia del 50%, fue necesario conseguir en el laboratorio una reducción del inóculo inicial de 3,8 log[846]. Estudios realizados *in vitro* han demostrado que la inactivación del gen *ag*r disminuye la actividad bactericida de vancomicina. En un análisis retrospectivo de 814 episodios de bacteriemia por *S. aureus* se observó una mortalidad significativamente mayor en los pacientes con infección por una cepa con disfunción del *agr*[847].

Si no puede descartarse la existencia de hetero-resistencia, tolerancia y/o efecto inóculo, no es aconsejable emplear vancomicina en el tratamiento inicial de la infección estafilocócica producida por cepas con CMI de vancomicina ≥1 mg/L, especialmente si la infección cursa con criterios de sepsis grave o con una carga bacteriana elevada[275,848].

Las cepas de SARM con sensibilidad disminuida a vancomicina probablemente son menos virulentas. Se ha observado que la infección por estas cepas tiende a originar shock séptico[778,849] y bacteriemia[843] con menor frecuencia que las cepas sensibles a vancomicina. La expresión del gen *mecA* induce cambios en la pared celular que afectan a la capacidad del *agr* para secretar toxinas citolíticas. En un modelo de sepsis en ratas este fenómeno se tradujo en una disminución de la virulencia de SARM hospitalario[850]. Otro estudio realizado en un modelo de infección por *S. aureus* desarrollado en orugas, las mutantes con disfunción del *agr* y menor sensibilidad a vancomicina, causaron una mortalidad significativamente inferior a la producida por la cepa original con actividad normal del *agr*[851].

La asociación de vancomicina con gentamicina puede ser sinérgica (aumento de la actividad bactericida)[315,852-854] excepto cuando el inóculo bacteriano es elevado[24,326] o la cepa es resistente al aminoglucósido[855]. En un estudio, se observó que la sinergia con el aminoglucósido (gentamicina) se perdía a partir de una CMI de gentamicina superior a 500 mg/L[856]. La asociación con rifampicina, *in vitro* es a menudo antagónica[852,857]. El resultado de asociaciones de vancomicina con antibióticos betalactámicos se ha comentado en el apartado dedicado a estos últimos. Las asociaciones de vancomicina con linezolid o clindamicina resultan indiferentes o antagónicas[177,495].

Parámetros de farmacocinética y farmacodinamia. Efectos adversos

La administración de 1g (15 mg/kg) de vancomicina por vía iv origina un pico sérico de 25-40 mg/L y un valle de 5-10 mg/L. La

semivida de eliminación es de 6-8 h y la fijación proteica en torno al 60%. Sin embargo, la variabilidad intra e interindividual de estos parámetros es muy amplia[858], probablemente en relación con variaciones del volumen de distribución y/o del filtrado glomerular. Vancomicina puede administrarse por vía intravítrea (1 mg) o intratecal (10 mg) y, en casos anecdóticos, se ha empleado por vía inhalatoria a dosis de 250 mg/12h[859-861], o 40 mg/8h[862].

El carácter hidrofílico y el elevado peso molecular de vancomicina enlentecen la difusión a través de estructuras dotadas de "uniones estancas" intercelulares, como los capilares cerebrales o retinianos y la superficie de las mucosas. En un estudio realizado en pacientes con ventilación mecánica se necesitaron valles de vancomicina, de al menos 20 mg/L, para obtener valores de concentración en el líquido de revestimiento alveolar de 5 mg/L[863]. En otro estudio de diseño similar, no se detectó la presencia de vancomicina en el lavado broncoalveolar cuando el valle sérico fue inferior a 15 mg/L[864]. El estudio del homogeneizado de muestras de pulmón, de 30 pacientes tratados con vancomicina a los que se practicó toracotomía por diferentes motivos, obtuvo una concentración media de vancomicina equivalente a un 30% del valor sérico. No obstante, en 3 de 7 pacientes, la concentración en el parénquima pulmonar, determinada en el valle, fue indetectable[865]. En pacientes con traumatismo craneal que recibieron vancomicina se analizó, mediante catéteres de microdiálisis, la concentración de ésta en el líquido intersticial del parénquima cerebral y del tejido subcutáneo del abdomen. La concentración sérica de vancomicina en el valle fue de 10-15 mg/L, la concentración en tejido celular subcutáneo de 4-6 mg/L y la concentración en el líquido intersticial del cerebro, en la mayoría de casos, fue inferior a 1 mg/L[866]. Otro estudio, en el que vancomicina se administró en infusión continua de 50-60 mg/kg/día, después de una dosis de carga de 15 mg/kg, obtuvo una concentración sérica media, sostenida > 20 mg/L y una concentración en el LCR entre 6-11 mg/L, en pacientes con meningitis y de 3 mg/L en pacientes con las meninges normales[867]. La administración de dexametasona disminuye significativamente la difusión de vancomicina a través de las meninges[868]. En niños con una derivación ventricular externa, tratados con vancomicina, se obtuvieron concentraciones de ésta en el LCR, desde indetectables, hasta de 6,5 mg/L, correspondientes a un porcentaje de difusión entre el 1% y el 18%[869]. El grado de difusión al humor vítreo es similar al observado en la meninge y, tanto la demora en la penetración, como la escasa concentración alcanzada, obligan a la administración intravítrea[870]. En el hueso esponjoso y en el cortical, se han obtenido concentraciones de 2,3 mg/L y 1,14 mg/L respectivamente, con una concentración simultánea en plasma de 22,1 mg/L[871]. En otro estudio, la concentración en hueso esponjoso alcanzó 11,5 mg/L, sin embargo, en el hueso cortical permaneció baja (2,6 mg/L)[695]. Mediante técnicas de microdiálisis, se ha estudiado el paso de vancomicina al líquido intersticial del tejido muscular en pacientes con y sin diabetes. La concentración de vancomicina fue significativamente inferior en el paciente diabético (3,7 mg/L frente a 11,9 mg/L; P=0,002), valores correspondientes al 10% y 30% respectivamente de la concentración sérica[872].

El parámetro farmacodinámico de vancomicina que muestra una mejor relación con la eficacia clínica es el cociente ABC_{24h}/CMI. En un estudio realizado en pacientes con infección de vías respiratorias inferiores producida por SARM, un valor >345 mg.h/L se asoció con una mayor probabilidad de éxito terapéutico[873]. Sin embargo, para conseguir la erradicación bacteriológica hizo falta alcanzar un cociente de >850 mg.h/L[874], resultado esperable dada la escasa difusión de vancomicina al líquido de revestimiento alveolar y/o a las secreciones respiratorias. Otro estudio realizado con 320 pacientes con bacteriemia obtuvo un valor óptimo predictivo de eficacia >421 mg.h/L[767]. El retraso en alcanzar el ABC_{24h}/CMI óptimo puede influir negativamente en el resultado del tratamiento. En un estudio realizado en pacientes con bacteriemia estafilocócica, aquellos que alcanzaron el valor de ABC_{24h}/CMI ≥400 mg.h/L dentro de las primeras 24 horas de la toma de los hemocultivos, tuvieron una tasa de supervivencia significativamente superior al resto de pacientes, incluyendo tanto los que no alcanzaron esta cifra como los que la alcanzaron después de 48 h de tratamiento. De hecho, un valor de ABC_{24h}/CMI ≥ 400 mg.h/L no tuvo un efecto significativo en la supervivencia cuando se obtuvo después de las primeras 48 h de tratamiento[875]. La necesidad de alcanzar el parámetro farmacodinámico óptimo en las primeras 48 horas de tratamiento, es una posible explicación al hecho de que en algunos estudios no se haya observado relación entre el valle o el ABC_{24h}/CMI de vancomicina y la mortalidad[876]. En un estudio realizado *in vitro*, en el que se simuló la concentración de vancomicina obtenida con la infusión continua, tanto la velocidad de lisis bacteriana como la selección de bacterias con menor sensibilidad a vancomicina se relacionaron con el ABC_{24h}/CMI con un valor óptimo, referido a concentración de antibiótico libre, igual o superior a 240 mg.h/L (equivalente a un ABC_{24h}/CMI en suero igual o superior a 480 mg.h/L)[877]. En ratas neutropénicas con neumonía por SARM con CMI de vancomicina de 1 mg/L se observó que la dosis de vancomicina ajustada para obtener un valor de ABC_{24h}/CMI >400 conseguía una reducción de la carga bacteriana significativamente superior a la obtenida cuando no se alcanzaba esta cifra[598].

En el paciente crítico[878-880] y en casos de sepsis grave, presencia de ascitis, obesidad[881-883], neoplasia hematológica[884], grandes quemados o fibrosis quística, las variaciones del filtrado glomerular y del volumen de distribución tienden a disminuir la concentración sérica de vancomicina, de forma significativa. En un estudio realizado en pacientes con neumonía por SARM tratados con dosis de vancomicina de 1 g/12h, los valores valle fueron <15 mg/L en la mayoría de pacientes que tenían un filtrado glomerular >60 mL/min[885]. En otro estudio, en el que se incluyeron pacientes con infección por SARM de diferentes focos, la misma dosis de vancomicina generó valles <15 mg/L cuando el filtrado glomerular era > 90mL/min[886]. Varios estudios realizados en pacientes críticos, coinciden en la necesidad de emplear dosis de hasta 3-4 g día, si se desea obtener un valle de 15-20 mg/L y un ABC_{24h} ≥400 mg.h/L con una probabilidad cercana al 90%[880,887]. Por otro lado, para alcanzar estos valores en las primeras 24h de tratamiento, especialmente en el paciente crítico, es necesario administrar una dosis inicial de vancomicina de 2,5 g[888] o de 25 mg/kg[889] (infundidos a razón de 500 mg/h) y a continuación ajustar las siguientes dosis al valor de la concentración sérica en el valle.

Aceptando como óptimo un valor de ABC_{24h}/CMI entorno a 400 mg.h/L la *Society of Health-System Pharmacists*, la *Infectious Diseases Society of America*, y la *Society of Infectious Diseases Pharmacists* de EEUU[890], consensuaron un conjunto de recomen-

daciones sobre la dosificación de vancomicina que pueden resumirse en los siguientes puntos: i) si la CMI de vancomicina es ≤1 mg/L y el paciente tiene una función renal normal, se recomienda emplear una dosis de 15-20 mg/kg de peso corporal total, cada 8-12 h, con objeto de alcanzar un valle entre 15-20 mg/L. En la infección grave hay que considerar la administración de una dosis inicial de carga de 25-30 mg/kg, infundida por vía iv en 2 horas; ii) cuando la CMI de vancomicina es ≥2 mg/L la posibilidad de alcanzar el parámetro farmacodinámico óptimo de 400 mg.h/L es muy baja, empleando las dosis habituales en un paciente con función renal normal y se aconseja buscar otra alternativa terapéutica[890,891]. En un estudio realizado en pacientes con obesidad importante (índice de masa corporal en torno a 39 kg/m^2) y aclaramiento de creatinina superior a 60 mL/min, el empleo de una dosis diaria media de vancomicina de 34 mg/kg generó un valle superior a 20 mg/L en el 55% de casos e inferior a 10 mg/L en un 9%[892].

Dado que la actividad bactericida de vancomicina es tiempo-dependiente, se ha sugerido que, de forma similar a lo observado con los betalactámicos, la administración en infusión continua (IC) podría mejorar los resultados obtenidos con la administración intermitente[893]. Sin embargo, como la semivida de eliminación de vancomicina es de 6-8 h, el trazado de la curva concentración / tiempo alcanzada con la administración a intervalos de 8-12 h dista poco de la que puede obtenerse con la IC. Un estudio realizado en un modelo de endocarditis aórtica en el animal, producida por una cepa hetero-VISA con CMI de vancomicina de 2 mg/L, mostró que si bien la IC se asociaba a una mayor disminución del número de bacterias de la vegetación, en la mayoría de animales no se conseguía la esterilización de las verrugas[894]. Un metaanálisis de 6 estudios (5 observacionales y uno aleatorizado) en los que se compararon ambas pautas de administración, la IC se asoció con una disminución moderada del riesgo de nefrotoxicidad pero no se observaron diferencias significativas en la mortalidad[895]. La pauta de IC permite alcanzar la concentración sérica deseada con mayor rapidez, mantenerla con pocas oscilaciones con una dosis diaria total menor y, posiblemente, sea menos nefrotóxica o retrase la aparición de toxicidad renal, pero no mejora la respuesta clínica[896-902]. Por otro lado, la IC facilita el cálculo del ABC_{24h}, puesto que basta con multiplicar por 24 h el valor de la concentración media en estado de equilibrio estacionario. En pacientes, con función renal normal, ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos, para obtener una concentración sostenida de 20 mg/L, ha de emplearse una dosis inicial de carga de 35 mg/kg seguido de 35 mg/kg/día en IC[903]. Debe tenerse en cuenta que la IC solo tiene interés cuando la CMI del microorganismo es ≤1 mg/L. Con una concentración sérica sostenida de 20 mg/L el ABC_{24h} es de 480mg.h/L. Frente a cepas con CMI >1 mg/L sería necesario mantener la concentración sérica por encima de 30 mg/L con objeto de alcanzar un ABC_{24h} entorno a 800 mg.h/L[904], hecho que incrementa el riesgo de toxicidad renal hasta valores inaceptables, existiendo otras alternativas terapéuticas tanto o más eficaces y con menos efectos adversos[905,906].

La necesidad de aumentar las dosis de vancomicina con objeto de optimizar su eficacia ha estimulado la investigación de su potencial nefrotoxicidad. Estudios recientes indican que la toxicidad renal se relaciona con: i) la concentración de vancomicina en el valle[907-911]. En la mayoría de estudios se observa un aumento significativo de nefrotoxicidad a partir de un valle ≥15 mg/L[908,910], ii) la administración simultanea con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos (aminoglucósidos)[776,912,913], iii) el empleo de dosis ≥4 g día[914], iv) el tratamiento de más de 7 días de duración[908], y v) un valor de creatinina basal ≥1,7 mg/dL. La nefrotoxicidad se resuelve en cerca del 80% de casos al retirar la vancomicina[915]. En pacientes hospitalizados, un aumento de creatinina sérica ≥0,5 mg/dL, por cualquier causa, se asocia con un incremento de la probabilidad de muerte de 6,5 veces, un aumento de 3,5 días en la estancia hospitalaria y un aumento importante del coste de la hospitalización[916]. El incremento de mortalidad asociado con el deterioro de la función renal, podría encubrir el posible beneficio obtenido con el empleo de dosis altas de vancomicina. En un estudio realizado con 104 pacientes con bacteriemia por SARM no se apreciaron diferencias en la mortalidad en relación con el valle de vancomicina mayor o menor de 15 mg/L. Sin embargo, los pacientes en los que el valle de vancomicina fue superior a 15 mg/L el riesgo de toxicidad renal fue 5 veces mayor[917].

Mediante una serie de simulaciones de Montecarlo, se analizó la probabilidad de diferentes dosis de vancomicina de alcanzar el parámetro farmacodinámico asociado con el éxito clínico y al mismo tiempo, se evaluó el riesgo de nefrotoxicidad, suponiendo una función renal normal[918]. El estudio puso de manifiesto que cuando la cepa tiene una CMI de 2 mg/L, la dosis de vancomicina de 2 g/12h solo tiene una probabilidad del 57% de alcanzar el ABC_{24h}/CMI óptimo con un riesgo de deterioro de la función renal del 14-34%. La misma dosis, cuando la CMI es de 1 mg/L tiene una probabilidad del 90%, con el mismo riesgo de nefrotoxicidad. Los autores concluyen que vancomicina no debería emplearse para tratamiento de una infección grave producida por SARM con CMI > 1 mg/L[918].

En pacientes dializados, vancomicina se elimina en un 30-45% durante la hemodiálisis realizada con membranas de alto flujo. En el periodo entre diálisis el aclaramiento plasmático es muy lento (semivida de eliminación 100-200 horas). Para obtener un valle de 15-20 mg/L se recomienda administrar una dosis inicial de carga de 15 mg/kg al final de la diálisis, seguido de dosis ajustadas a la duración del periodo entre diálisis. Si éste es de 2 o 3 días se administra una dosis de 25 y 35 mg/kg respectivamente[919].

Durante la infusión de vancomicina puede aparecer un eritema pruriginoso en cara, cuello y parte superior del tronco. El cuadro se conoce como síndrome del hombre rojo y, excepcionalmente cursa con hipotensión o angioedema. Suele observarse cuando la infusión se realiza en menos de una hora y se debe a la liberación de histamina por degranulación de mastocitos y basófilos. No debe confundirse con un fenómeno de hipersensibilidad y el tratamiento puede mantenerse alargando el periodo de infusión a 2 h[920].

En pacientes mayores de 50 años tratados con vancomicina durante ≥14 días se ha observado la aparición de ototoxicidad (pérdida de la audición de frecuencias altas) en un 19% de casos[921]. Entre otros efectos adversos se incluyen la aparición de neutropenia (2%) o de trombocitopenia de naturaleza inmune[922].

Experiencia en el tratamiento de la infección por *S. aureus*

En cada uno de los antibióticos mencionados en este docu-

mento, se ha revisado la experiencia adquirida en el tratamiento de la infección estafilocócica en ensayos clínicos comparativos frente a vancomicina. En la mayoría de estudios, la respuesta clínica en caso de infección por SARM, ha sido inferior en la rama de vancomicina. La principal crítica a estos trabajos es que, en general la dosis de vancomicina no se optimizó en función de los parámetros farmacodinámicos. Sin embargo, el mismo inconveniente es aplicable tanto a linezolid como a daptomicina. La Cmin de linezolid en el paciente crítico, a menudo es inferior a 2 mg/L, sobre todo antes de alcanzar el estado de equilibrio estacionario, en tanto que daptomicina, utilizada a dosis de 8-10 mg/kg/día puede ser más eficaz que los 4-6 mg/kg/día empleados en los estudios comparativos con vancomicina. Por otro lado, en los estudios en los que se determinó la CMI de vancomicina de las cepas aisladas, se obtuvieron valores ≤1 mg/L, propicios para una respuesta favorable a concentraciones valle de vancomicina de 10 mg/L.

El hecho de que, en la práctica clínica, vancomicina a menudo se infradosifique, pone de manifiesto el desconocimiento de la importancia de administrar una dosis inicial de carga, la preocupación por la nefrotoxicidad derivada del empleo de dosis altas y la imposibilidad, en muchos centros, de determinar la concentración sérica de vancomicina, cualquier día de la semana y disponer del resultado en las siguientes 24 horas, con objeto de ajustar la dosis, lo antes posible, al valor del valle deseado.

A continuación se comenta la experiencia clínica con vancomicina en el tratamiento de la infección por SASM y se compara con la obtenida con el empleo de penicilinas isoxazólicas. En muchos hospitales, a lo largo de la década de los años 90, la elevada prevalencia de infección por SARM, condujo al empleo generalizado de vancomicina en pautas de tratamiento empírico de toda infección de probable etiología estafilocócica. En un buen número de pacientes, tras el aislamiento de una cepa de SASM, vancomicina se mantuvo como tratamiento definitivo[923]. La experiencia recogida durante estos años, con el empleo de vancomicina en el tratamiento de la infección por SASM, se ha revisado y comunicado en cerca de una decena de trabajos publicados en el curso de la última década. En comparación con las penicilinas isoxazólicas o con cefazolina, el empleo de vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia, la neumonía o la endocarditis por SASM, se asocia con un riesgo significativamente mayor de fracaso clínico o recidiva de la infección[123,924-926], persistencia o recurrencia de la bacteriemia[927-932] y mortalidad[923,924,929,933-935]. En estudios observacionales de infecciones producidas por SARM, la tasa de fracasos de vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia[778,936,937], la neumonía[938,939] o la infección osteoarticular[940,941], en general supera el 30% y es mayor aun en la neumonía originada por cepas de SARM productoras de PVL[942,943] y en la endocarditis[944].

Los modelos experimentales de infección estafilocócica en el animal confirman la superioridad de las penicilinas isoxazólicas frente a vancomicina[945].

Con objeto de mejorar los resultados del tratamiento con vancomicina, se han estudiado diferentes estrategias como: aumentar la dosis diaria, administrar vancomicina en infusión continua, emplear otras vías de administración (intratecal, intravítrea o inhalada) o realizar asociaciones con otros antibióticos.

Como se ha comentado anteriormente, el aumento de la dosis de vancomicina, cuando la CMI es de 2 mg/L, raramente consigue alcanzar el parámetro farmacodinámico óptimo de 400 mg.h/L y conlleva un riesgo significativo de toxicidad renal[918]. Este hecho sustenta la recomendación de la *American Society of Health-System Pharmacists*, la *Infectious Diseases Society of America*, y la *Society of Infectious Diseases Pharmacists* de no emplear vancomicina para el tratamiento de la infección producida por estas cepas[890]. La administración de vancomicina en infusión continua no mejora los resultados clínicos obtenidos con la administración intermitente[895,902].

La meningitis por SARM se trata a menudo de una ventriculitis secundaria a la colocación de una derivación externa del LCR. En estos casos, el grado de inflamación meníngea es bajo y la difusión de vancomicina administrada por vía intravenosa es muy limitada. La tasa de fracasos clínicos con la administración sistémica de vancomicina es del 50%[604]. En dos estudios en los que vancomicina se utilizó exclusivamente por via intratecal a dosis de 10 mg/día, para tratamiento de pacientes con ventriculitis estafilocócica, se obtuvo una respuesta clínica y microbiológica favorables, en menos de una semana, sin efectos adversos significativos[946,947]. La concentración en el LCR fue ≥300 mg/L y la Cmin media en torno a 24h después de la primera dosis, fue de 4 a 7 mg/L.

La asociación de vancomicina con ceftazidima, administradas conjuntamente por vía intravítrea, se emplea como pauta de tratamiento empírico de la endoftalmitis. Sin embargo, ambos antibióticos pueden precipitar en la solución y la concentración de ceftazidima libre puede disminuir significativamente[948,949].

Vancomicina se ha utilizado con éxito por vía inhalatoria, al menos en 4 pacientes con colonización bronquial crónica por SARM, dos de ellos con fibrosis quística, en los que había fracasado el tratamiento por vía intravenosa[859-862].

La experiencia clínica con la asociación de vancomicina y rifampicina es aparentemente contradictoria. Dos estudios realizados en pacientes con endocarditis infecciosa por SARM, sobre válvula nativa, mostraron que los pacientes tratados con la asociación, tuvieron más días de bacteriemia[648,649] y una mayor tasa de mortalidad[649] que los que recibieron vancomicina en monoterapia. En cambio, en otro estudio realizado en pacientes con bacteriemia por SARM, la asociación disminuyó significativamente la mortalidad[651]. En ambos estudios vancomicina no evitó el desarrollo de resistencia a rifampicina. En el tratamiento de la neumonía nosocomial por SARM la asociación resultó superior a la monoterapia[650]. La combinación de vancomicina con gentamicina se ha empleado con frecuencia en clínica por su potencial efecto sinérgico observado *in vitro*. Sin embargo, se desconoce si la asociación tiene alguna ventaja, en términos de eficacia clínica, porque no se ha comparado con la administración de vancomicina en monoterapia. En pacientes con bacteriemia por SARM, vancomicina, asociada con gentamicina durante los primeros 5 días, se comparó con daptomicina[412]. La eficacia fue superior en la rama de daptomicina, pero la diferencia no resultó significativa. La toxicidad renal de la asociación de vancomicina con gentamicina fue del 20% a pesar de que gentamicina sólo se empleo durante los primeros 4 días[913].

Conclusiones

Vancomicina tiene actividad bactericida tiempo dependiente frente a cocos grampositivos, más lenta que la observada con los betalactámicos. La CMI frente a *S. aureus*, puede variar en una dilución en función del método empleado para determinarla. Con el método de microdilución la CMI_{90} es de 1 mg/L. Actualmente, cerca de 100% de las cepas de *S. aureus* son sensibles a vancomicina (CMI ≤2 mg/L). Sin embargo, la bacteriemia y la neumonía producidas por cepas con CMI >1 mg/L (determinada mediante E-test), se asocian a una mayor probabilidad de fracaso del tratamiento y mayor mortalidad, tanto si se trata de SARM y el paciente recibe vancomicina, como si se tata de SASM y el tratamiento se realiza con un betalactámico.

Vancomicina tiene efecto inóculo, puede inducir la expresión y liberación de exotoxinas (TSST-1, LPV) en cepas toxigénicas, pierde actividad en condiciones de anaerobiosis y es poco o nada activa frente a población bacteriana intracelular, frente a variantes de colonia pequeña y frente a microorganismos en el seno de biopelículas.

La resistencia de *S. aureus* a vancomicina suele deberse a la existencia de un engrosamiento de la pared bacteriana y cursa con valores de CMI de 4-8 mg/L, considerados por el CLSI como resistencia intermedia. Sin embargo, desde un punto de vista de interés clínico, una CMI de vancomicina de 1,5-2 mg/L (determinada mediante E-test) o de 1-2 mg/L (determinada por microdilución) debe considerarse como indicadora de sensibilidad intermedia.

Más del 5% de aislados clínicos de SARM muestran hetero-resistencia o tolerancia a vancomicina. El término hetero-resistencia hace referencia a la existencia de una subpoblación resistente (CMI de 4-8 mg/L) en el seno de la población sensible (CMI ≤2 mg/L) con una frecuencia de una por cada $\leq 10^{-5-6}$ UFC. Las cepas tolerantes a vancomicina tienen un cociente CBM/CMI ≥32. Ambas características son más frecuentes en cepas con CMI de vancomicina ≥1mg/L y condicionan un alto riesgo de fracaso del tratamiento (persistencia de la bacteriemia) cuando la carga bacteriana es elevada. Si la infección cursa con criterios de sepsis grave o shock séptico y la CMI de vancomicina es ≥1 mg/L no es aconsejable su empleo en tanto no se descarte razonablemente la existencia de hetero-resistencia, tolerancia y/o efecto inóculo.

El carácter hidrofílico y el elevado peso molecular de vancomicina enlentecen la difusión a través de la pared de los capilares cerebrales y retinianos y hacia la superficie de las mucosas. La concentración de vancomicina en el líquido de revestimiento alveolar, la secreción respiratoria, el líquido cefalorraquideo y el humor vítreo, es de aproximadamente el 10% de la concentración sérica.

El parámetro farmacodinámico que predice mejor la eficacia clínica de vancomicina es el cociente ABC_{24h}/CMI. A partir de un valor superior a 400 mg.h/L se alcanza la eficacia máxima. Para lograr este objetivo, si la cepa tiene una CMI de 1 mg/L es necesario mantener la concentración de vancomicina en el valle en torno a 15-20 mg/L. La dosis de vancomicina recomendada es de 15-20 mg/kg de peso corporal total, cada 8-12 h. En pacientes obesos, en grandes quemados, en caso de fibrosis quística o neoplasia hematológica y en la infección que cursa con criterios de sepsis grave o shock séptico, es aconsejable administrar una dosis inicial de carga de 25-30 mg/kg y a continuación ajustar las siguientes dosis al valor de la concentración sérica deseada en el valle.

Cuando la CMI es de 2 mg/L, la posibilidad de alcanzar el parámetro farmacodinámico óptimo de 400 mg.h/L es muy baja, empleando las dosis habituales en un paciente con función renal normal. Dosis superiores conllevan un riesgo de toxicidad renal significativo y deben evitarse si se dispone de otras alternativas. La toxicidad renal se relaciona con valles >15 mg/L, con la administración simultanea de otros nefrotóxicos (aminoglucósidos), el tratamiento de más de 7 días de duración y un valor de creatinina basal ≥1,7 mg/dL.

Vancomicina se administra por vía iv en 1-2 h (velocidad de infusión 10 mg/min), para evitar la aparición del síndrome del hombre rojo, secundario a la liberación de histamina.

Otra forma de optimizar los parámetros farmacodinámicos de vancomicina es administrarla en infusión continua. Para un paciente con función renal normal puede obtenerse una concentración sérica sostenida de 20 mg/L, desde el primer día, empleando una dosis de carga de 35 mg/kg de peso, seguido de la infusión de otros 35 mg/kg/día. La administración de vancomicina en infusión continua no mejora la eficacia clínica respecto a la administración intermitente, pero permite un cálculo más sencillo del ABC_{24h}, puesto que basta con multiplicar por 24 h la concentración media en estado de equilibrio estacionario.

En comparación con las penicilinas isoxazólicas o con cefazolina, el empleo de vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia, la neumonía o la endocarditis por SASM, conlleva un riesgo significativamente mayor de fracaso clínico, recidiva de la infección, persistencia o recurrencia de la bacteriemia y éxitus. En la mayoría de estudios comparativos de la eficacia de vancomicina frente a linezolid o daptomicina en el tratamiento de la infección por SARM, la respuesta clínica ha sido inferior en la rama de vancomicina, aunque a menudo la diferencia no fue significativa.

RECOMENDACIONES:

60. Vancomicina es uno de los posibles tratamientos de la infección por SARM (o por SASM en el paciente alérgico a los betalactámicos). Cabe considerar su empleo, entre los antibióticos de primera elección, si se cumplen los siguientes criterios:

a) la CMI frente a la cepa causal es ≤1 mg/L o se desconoce el valor de la CMI pero se trata de una infección de gravedad leve o moderada,

b) la infección no cursa con la formación de biopelículas, ni se localiza en áreas de difusión limitada (SNC, humor vítreo, luz alveolar o bronquial),

c) el FG es ≥40 ml/min y el paciente no recibe, otra medicación potencialmente nefrotóxica, y

d) se dispone de medios para determinar la concentración sérica de vancomicina en las primeras 48 horas de tratamiento y conocer el resultado en las 24 horas siguientes a la toma de la muestra, con objeto de ajustar la dosis al valor de la concentración valle deseada.

61. Vancomicina es una alternativa a daptomicina en el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis producidas por SARM.

62. Vancomicina, sola o asociada a rifampicina, es una alternativa a linezolid en el tratamiento de la neumonía, meningitis y endoftalmitis producidas por SARM.

63. En el tratamiento de la endocarditis por SARM, vancomicina solo debe emplearse si la CMI es <1 mg/L. Caso de considerar su utilización en la infección producida por cepas con CMI ≥1 mg/L, es necesario descartar la existencia de resistencia heterogénea, de tolerancia o de un efecto inóculo significativo.

64. En pautas de tratamiento empírico de una posible infección por SARM no es aconsejable el empleo de vancomicina si:

a) la infección cursa con criterios de sepsis grave,

b) el paciente ha recibido tratamiento con vancomicina durante más de una semana en los últimos 3 meses,

c) la prevalencia de cepas con CMI de vancomicina >1 mg/L es elevada (>25%),

d) el FG es menor de 40 mL/min o el paciente recibe otra medicación potencialmente nefrotóxica.

65. Para alcanzar el parámetro farmacodinámico que se asocia con la eficacia óptima (ABC_{24h}/CMI ≥400 mg.h/L), frente a cepas de SARM con CMI de 1 mg/L, es necesario mantener el valle de vancomicina entre 15-20 mg/L (administración intermitente), o conseguir una concentración sostenida entorno a 20 mg/L (infusión continua).

66. La dosis de vancomicina recomendada en la pauta de administración intermitente es de 15-20 mg/kg de peso corporal total, por vía iv cada 8-12h. En pacientes con fibrosis quística y en cualquier circunstancia en la que se prevea la existencia de un aumento del volumen del agua extracelular (edemas, hipoproteinemia, grandes quemados, neoplasia hematológica, infección que cursa con criterios de sepsis grave o shock séptico) o el filtrado glomerular sea ≥60 mL/min, ha de considerarse la administración de una dosis inicial de carga de 25-30 mg/kg. Después de la tercera dosis es preciso medir la concentración en el valle y ajustar las dosis siguientes para obtener el valor del valle deseado.

67. En infusión continua, si la función renal es normal, puede utilizarse una dosis inicial de carga de 35 mg/kg de peso corporal, seguido de otros 35 mg/kg administrados durante 24h. Es preciso determinar la concentración de vancomicina dentro de las primeras 24h y ajustar la dosis para mantener una concentración estable de 20 mg/L.

68. En el tratamiento de la endoftalmitis, meningitis o ventriculitis producidas por SARM, debe considerarse la administración de vancomicina intravítrea (1 mg) o intraventricular (10 mg), en particular si la CMI es ≥1 mg/L.

OTROS ANTIBIÓTICOS (AMINOGLUCÓSIDOS Y FLUOROQUINOLONAS)

Gentamicina tiene actividad bactericida concentración dependiente frente a *S. aureus*. La CMI_{90} es de 1 mg/L (incluyendo cepas de SARM). La CMI aumenta notablemente en ambiente anaerobio y en medio con pH ácido. La resistencia, en general esta mediada por plásmidos que codifican diferentes enzimas inactivantes y es cruzada con tobramicina. Amikacina puede ser activa frente a cepas resistentes a gentamicina, pero a menudo la CMI es 4 a 8 veces mayor que la observada en las cepas plenamente sensibles. Los aminoglucósidos se acumulan en los lisosomas alcanzando concentraciones >100 veces superiores a la concentración extracelular[641]. Sin embargo, su actividad se ve sensiblemente reducida por el pH ácido de éstas vacuolas[642]. El resultado final, es cierta actividad frente a *S. aureus* intracelular, si la concentración extracelular se mantiene elevada durante suficiente tiempo y, especialmente, si se alcaliniza el pH del lisosoma[641].

Los aminoglucósidos son sinérgicos *in vitro* con betalactámicos y glucopéptidos. En clínica, la asociación de gentamicina con cloxacilina o vancomicina utilizada en el tratamiento de la endocarditis producida por SASM, ha obtenido un beneficio marginal, consistente en la reducción de un día de duración de la bacteriemia respecto a la monoterapia con el betalactámico, pero sin influencia en la probabilidad de curación clínica, la frecuencia de complicaciones cardiacas o la mortalidad[122]. Con solo 4 días de empleo de gentamicina, a dosis de 3 mg/kg/día, en el tratamiento de la endocarditis estafilocócica, la toxicidad renal fue significativamente mayor que la observada en la pauta que no incluyó el aminoglucósido[913]. La asociación de cloxacilina o vancomicina con gentamicina y rifampicina, sigue recomendándose para el tratamiento de la endocarditis sobre válvula protésica producida por SASM (cloxacilina) o SARM (vancomicina)[950,951].

Las fluoroquinolonas tienen actividad bactericida dependiente de la concentración, con un máximo a concentraciones cercanas a 30 veces el valor de la CMI. El 80% de cepas de SASM son sensibles a levofloxacino y moxifloxacino. Sin embargo, solo el 20% de cepas de SARM son sensibles a ambas fluoroquinolonas. Moxifloxacino es de 4 a 8 veces más activo que levofoxacino y éste es 4 veces más activo que ciprofloxacino. La actividad de levofloxacino y especialmente la de moxifloxacino disminuye de forma ostensible en el medio intracelular[214,952], especialmente en el fagolisosoma, probablemente debido a su pH ácido. No obstante, moxifloxacino mantiene cierta actividad bactericida si la cepa es altamente sensible (CMI ≤0,12 mg/L)[214]. Levofloxacino es más activo que cloxacilina, linezolid, vancomicina y rifampicina frente a cepas de SASM, tanto en fase de crecimiento logarítmico como durante el crecimiento estacionario[953].

El desarrollo de resistencia ocurre por: a) mutaciones en los genes que codifican la topoisomerasa IV, especialmente en el gen *grlA* y con menor frecuencia en *grlB* o los genes de la girasa (*gyrA* y *gyrB*). La primera mutación suele producirse en *grlA* con una frecuencia de 10^{-7}-10^{-8} y origina un aumento moderado de la CMI. b) Aumento de la expresión de bombas que extraen la quinolona del citoplasma bacteriano. La más frecuente es la bomba codificada por el gen *norA* que elimina quinolonas hidrofílicas pero no reconoce a moxifloxacino. La actividad de las bombas confiere resis-

tencia bajo grado. La CPM es 8 veces superior al valor de la CMI[176].

En una población de *S. aureus* sensible a fluoroquinolonas y heteroresistente a meticilina, por presencia del gen *mecA*, la exposición a concentraciones subinhibitorias de una quinolona, puede seleccionar la subpoblación resistente a meticilina[954,955]. Las cepas SARM tienden a desarrollar resistencia a quinolonas con mayor frecuencia que las SASM. En el genoma de *S. aureus* el gen *mecA* se localiza entre los genes que codifican la proteína A y la DNA girasa. Se ha especulado sobre la posibilidad de que, mutaciones en la girasa puedan afectar la expresión de *mecA* en las cepas heteroresistentes y alterar algunas proteínas asociadas con la pared bacteriana tales como la proteína A y las proteínas que se fijan a la fibronectina[955]. El aumento de la expresión de la proteína que se fija a la fibronectina, por efecto de la quinolona, facilita la adherencia de *S. aureus* a la superficie de las mucosas[956,957]. Ambos fenómenos, la selección de cepas SARM y el aumento de adherencia, justifican el significativo incremento de colonización por SARM que se observa en los pacientes que reciben o han recibido tratamiento con una quinolona[957-959].

In vitro, las asociaciones de una fluoroquinolona con un betalactámico o un aminoglucósido, muestran un comportamiento indiferente o aditivo. Raramente se observa antagonismo.

En un modelo de infección por *S. aureus* sobre un cuerpo extraño implantado en ratas, levofloxacino resultó más eficaz que cloxacilina en la capacidad de reducir la población de estafilococos tanto intracelulares como extracelulares[53].

La administración conjunta de una quinolona con preparados que contienen Al o Mg y en menor grado con antiácidos que contienen Ca, origina complejos catión-quinolona que se absorben con dificultad y reducen notablemente la biodisponibilidad oral de la quinolona

Las quinolonas, y en especial levofloxacino difunden relativamente bien a través de las membranas celulares, penetran en el citoplasma celular, y pasan al LCR, la luz alveolar y la secreción bronquial. La concentración de las fluoroquinolonas en el líquido de revestimiento alveolar es de 1 a 5 veces superior a la concentración sérica y en los macrófagos alveolares alcanza valores de hasta 10 veces superiores a los séricos[960]. Rifampicina induce el metabolismo hepático de moxifloxacino, acorta su semivida de eliminación y disminuye la concentración sérica[664].

No se recomienda el empleo de una quinolona en monoterapia para tratamiento de la infección estafilocócica, especialmente cuando la carga bacteriana es elevada o se trata de una cepa de SARM. En ambas situaciones, la posibilidad de selección de mutantes resistentes es elevada. La principal área de experiencia clínica en el tratamiento de la infección estafilocócica, es con el empleo de asociaciones de una quinolona con rifampicina, en la infección del material protésico osteoarticular. En un estudio realizado a doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyeron pacientes con infección estafilocócica sobre un implante ortopédico estable, la asociación de ciprofloxacino con rifampicina resultó significativamente superior al tratamiento con la fluorquinolona en monoterapia[669]. Los resultados favorables de la asociación de rifampicina con una fluoroquinolona (levofloxacino) en el tratamiento de la infección protésica, con desbridamiento y retención de la prótesis, se han confirmado en estudios posteriores[670,671]. La asociación de una fluoroquinolona (fleroxacino) con rifampicina, administradas por vía oral, se comparó con la administración parenteral de cloxacilina o vancomicina, en el tratamiento de 104 episodios de infección por SASM, de los que el 90% cursaban con bacteriemia. No se observaron diferencias significativas de eficacia entre ambas pautas. La duración de la estancia hospitalaria fue menor con la asociación debido a la posibilidad de seguir el tratamiento por vía oral en régimen domiciliario[961]. En pacientes UDVP con endocarditis del lado derecho producida por SASM, se comparó la asociación de ciprofloxacino con rifampicina administradas por vía oral con la asociación de cloxacilina y gentamicina iv (durante los primeros 5 días), ambos regimenes durante 4 semanas. La elección del tratamiento fue aleatoria. Diecinueve pacientes recibieron ciprofloxacino con rifampicina y 25 cloxacilina. No se observó una diferencia significativa en la tasa de fracasos[962].

La asociación de una fluoroquinolona con un betalactámico no parece mejorar la eficacia clínica de este último en el tratamiento de la infección por SASM. En un estudio prospectivo en el que se incluyeron 381 pacientes con bacteriemia por SASM, la asignación del tratamiento se aleatorizó a recibir cloxacilina 2 g/4h o la asociación de ésta con levofloxacino 500 mg/12h (en pacientes de más de 60 kg). El porcentaje de pacientes que evolucionaron favorablemente y la mortalidad no difirieron significativamente entre ambas pautas[963].

Conclusiones

La CMI_{90} de gentamicina frente a *S. aureus* es de 1 mg/L (incluyendo las cepas de SARM). La CMI aumenta notablemente en ambiente anaerobio y en medio con pH ácido. Amikacina puede ser activa frente a cepas resistentes a gentamicina, pero a menudo la CMI es 4 a 8 veces mayor que la observada en las cepas plenamente sensibles.

Los aminoglucósidos son sinérgicos *in vitro* con betalactámicos y glucopéptidos. En clínica, la asociación de gentamicina con cloxacilina o vancomicina utilizada en el tratamiento de la endocarditis producida por SASM, ha obtenido un beneficio clínico marginal, a expensas de una toxicidad renal significativa, incluso con tratamientos breves.

El 80% de cepas de SASM y el 20% de SARM, son sensibles a levofloxacino y moxifloxacino. Las fluoroquinolonas tienen actividad bactericida concentración-dependiente. Moxifloxacino es de 4 a 8 veces más activo que levofoxacino y éste es 4 veces más activo que ciprofloxacino. La CPM es 8 veces superior al valor de la CMI. Las mutaciones que generan resistencia, aparecen con una frecuencia de 10^{-7}-10^{-8} UFC en cepas de SASM y con mayor frecuencia en las de SARM

El resultado de las asociaciones de una fluoroquinolona con un betalactámico o un aminoglucósido, suele ser indiferente.

Las quinolonas, y en especial levofloxacino difunden relativamente bien a través de las membranas celulares y penetran en el citoplasma celular, en el LCR y en la luz alveolar. Rifampicina induce el metabolismo hepático de moxifloxacino, acorta su semivida de eliminación y disminuye la concentración sérica.

No se recomienda el empleo de una quinolona en monoterapia para tratamiento de la infección estafilocócica, especialmente cuando la carga bacteriana es elevada o se trata de una cepa de SARM. En ambas situaciones, la posibilidad de selección de mutantes resistentes es alta.

La principal área de experiencia clínica en el tratamiento de la infección estafilocócica con una quinolona, es en la infección del material protésico osteoarticular. La asociación de levofloxacino con rifampicina, se considera el tratamiento de elección en caso de infección por SASM.

RECOMENDACIONES:

69. **En el tratamiento de la endocarditis estafilocócica sobre válvula nativa puede considerarse la adición de gentamicina a cloxacilina (infección por SASM) o a daptomicina (infección por SARM), durante los primeros 3-5 días.**
70. **En el tratamiento de la endocarditis estafilocócica sobre válvula protésica gentamicina se utiliza durante los primeros 15 días de tratamiento asociada con cloxacilina y rifampicina en caso de infección por SASM. En caso de infección por SARM la asociación de vancomicina con gentamicina y rifampicina es una alternativa a la daptomicina (ver recomendación 23).**
71. **La sinergia observada *in vitro* con la asociación de gentamicina y un betalactámico o vancomicina, en la mayoría de casos, no se traduce en una mayor eficacia clínica en relación con la monoterapia con el betalactámico o el glucopéptido y conlleva un mayor riesgo de toxicidad renal, incluso cuando el aminoglucósido se utiliza a dosis de 3 mg/kg/día solo durante 4 días. Si el filtrado glomerular es <40mL/min o el paciente recibe otro fármaco potencialmente nefrotóxico hay que considerar la supresión o sustitución por otro antibiótico activo frente a *S. aureus* o el cambio por otra pauta que no incluya un aminoglucósido.**
72. **Levofloxacino y moxifloxacino son activos frente a la mayoría de SASM. Pero no es aconsejable su empleo en monoterapia para el tratamiento de la infección estafilocócica, sobre todo cuando la carga bacteriana es elevada.**
73. **La asociación de levofloxacino con rifampicina es la pauta de elección para el tratamiento de la infección por SASM sobre material protésico osteoarticular. Moxifloxacino puede emplearse en lugar de levofloxacino pero debe recordarse que la asociación con rifampicina disminuye su concentración sérica.**

Tabla 1 Antimicrobianos recomendados para el tratamiento de la infección estafilocócica según localización del foco y sensibilidad de la cepa a meticilina

Localización	Tratamiento		Comentarios[2]
	SASM[1]	SARM	
Infección de piel y partes blandas			
Infección leve[3]	Amoxicilina/clavulánico Cefalexina Clindamicina Minociclina o doxiciclina	Cotrimoxazol Clindamicina Linezolid Minociclina o doxiciclina	- El drenaje de un forúnculo o absceso cutáneo puede ser suficiente si es completo y no hay celulitis, flebitis, afección sistémica (fiebre), comorbilidad significativa, inmunodepresión o presencia de un dispositivo o material protésico endovascular. - Por tratarse de una infección leve no se destaca ningún antibiótico como primera elección.
Infección de gravedad moderada o alta[4]	**Cloxacilina ± clindamicina o linezolid** Linezolid Daptomicina	**Linezolid** **Daptomicina** Vancomicina Teicoplanina	- El tratamiento de la infección por cepas productoras de LPV o de superantígenos, debe incluir linezolid o clindamicina. - Considerar el empleo de tigeciclina, a dosis altas, en casos de infección polimicrobiana de gravedad moderada, con participación de SARM.

Tabla 1 **Antimicrobianos recomendados para el tratamiento de la infección estafilocócica según localización del foco y sensibilidad de la cepa a meticilina**

Localización	Tratamiento		Comentarios[2]
	SASM[1]	SARM	
Osteomielitis aguda Artritis	**Cloxacilina** Clindamicina	**Linezolid** **Daptomicina** Clindamicina Vancomicina Teicoplanina	- En caso de infección por SASM el tratamiento de la fase aguda con cloxacilina iv puede seguirse, por vía oral, con la asociación de levofloxacino y rifampicina o con monoterapia con clindamicina, linezolid o cotrimoxazol. - En caso de infección por SARM, tras el tratamiento de la fase aguda por vía iv puede seguirse, por vía oral, con linezolid, cotrimoxazol o clindamicina (según la sensibilidad de la cepa).
Infección del material protésico osteoarticular	**Cloxacilina iv (5-7 días) seguida de:** **Levofloxacino +/o rifampicina** Linezolid ± rifampicina Cotrimoxazol o clindamicina + rifampicina	**Daptomicina + rifampicina (5-7 días) seguido de:** **Linezolid ± rifampicina** Cotrimoxazol o clindamicina + rifampicina	- El tratamiento antibiótico inicial de la infección de gravedad moderada o alta debe administrarse por vía iv durante los primeros 5-7 días.
Bacteriemia primaria o asociada a infección del catéter vascular	**Cloxacilina**	**Daptomicina** Vancomicina Linezolid Teicoplanina	- Si los hemocultivos se negativizan en las primeras 24-48 horas de tratamiento, después de la fase inicial de terapia por vía iv, el paciente afebril, estable y sin evidencia clínica de metástasis puede completar el tratamiento por vía oral. En caso de infección producida por SASM puede emplearse amoxicilina-clavulánico, clindamicina, o minociclina en monoterapia o una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino) asociada a rifampicina. En caso de infecciòm por SARM puede emplearse linezolid, cotrimoxazol o minociclina. - En la bacteriemia persistente (>5-7 días) o recidivante, sin foco endovascular aparente[5], asociar un segundo antibiótico anti-estafilocócico con o sin rifampicina. Si el paciente estaba recibiendo tratamiento con cloxacilina añadir daptomicina ± rifampicina. Si recibía daptomicina añadir linezolid, fosfomicina o cloxacilina ± rifampicina. Si recibía vancomicina sustituirla por daptomicina + cloxacilina ± rifampicina.
Endocarditis[6]			
Válvula nativa	**Cloxacilina ± gentamicina**[7] **(3-5 días)**	**Daptomicina + fosfomicina y/o gentamicina (3-5 días)** Vancomicina	- En caso de infección por SASM, si el filtrado glomerular es menor de 40 mL/min o el paciente recibe otra medicación potencialmente nefrotóxica evitar el empleo de gentamicina o sustituirla por daptomicina[7]. - En la infección por SASM con CMI de vancomicina >1 mg/L, criterios de sepsis grave o bacteriemia >5-7 días, considerar la adición de daptomicina. - En caso de infección por SARM la adición a daptomicina de fosfomicina y/o gentamicina depende de la sensibilidad de la cepa y del riesgo de toxicidad renal. Si la cepa es resistente a fosfomicina (CMI>32 mg/L) considerar la sustitución por cloxacilina o cotrimoxazol. - La pauta con vancomicina solo debe considerarse si la CMI es <1 mg/L. En caso de que la CMI sea ≥1 mg/L, antes de utilizar vancomicina es necesario descartar la existencia de heteroresistencia, tolerancia o efecto inóculo.

Tabla 1 **Antimicrobianos recomendados para el tratamiento de la infección estafilocócica según localización del foco y sensibilidad de la cepa a meticilina**

Localización	Tratamiento		Comentarios[2]
	SASM[1]	SARM	
Válvula protésica	**Cloxacilina + gentamicina[7] (15d) + rifampicina**	**Daptomicina + rifampicina + fosfomicina y/o gentamicina** Vancomicina + gentamicina (15d) + rifampicina	- En caso de infección por SASM, si el filtrado glomerular es menor de 40 mL/min o el paciente recibe otra medicación potencialmente nefrotóxica considerar la sustitución de gentamicina por daptomicina[7] o por una quinolona (si la cepa es sensible). Iniciar el tratamiento con rifampicina a partir del 3º-5º día. - En la infección por SASM con CIM de vancomicina > 1 mg/L, criterios de sepsis grave o bacteriemia > 5-7 días, considerar la adición de daptomicina. - En la infección por SARM asociar fosfomicina y/o gentamicina según la sensibilidad de la cepa y el riesgo de toxicidad renal. Si la cepa es resistente a fosfomicina (CMI>32 mg/L) considerar la sustitución por cloxacilina o cotrimoxazol. - La pauta que contiene vancomicina solo debe considerarse si la CMI de ésta es <1 mg/L. En caso de que la CMI sea ≥1 mg/L antes de utilizar vancomicina es necesario descartar la existencia de heteroresistencia, tolerancia o efecto inóculo.
Neumonía	**Cloxacilina**	**Linezolid** Vancomicina ± rifampicina	- En caso de infección por una cepa productora de PVL, el tratamiento debe incluir linezolid o clindamicina. - Si la infección por SARM cursa con bacteriemia considerar la asociación de linezolid con daptomicina.
Infección del sistema nervioso central Meningitis Absceso cerebral o epidural Empiema subdural Trombosis séptica de los senos venosos	**Cloxacilina**	**Linezolid** Vancomicina ± rifampicina, fosfomicina o cotrimoxazol	- En caso de infección por SASM con CMI de vancomicina >1 mg/L o criterios de sepsis grave, considerar la adición a cloxacilina de linezolid o fosfomicina (si CMI ≤ 2). - En caso de infección por SARM que curse con bacteriemia considerar la adición de daptomicina a linezolid. - Vancomicina puede administrarse por via intratecal en dosis de 10 mg.
Endoftalmitis	**Cloxacilina sistémica ± intravítrea** Linezolid	**Linezolid** **Vancomicina sistémica + intravítrea**	- En fase avanzada es necesario practicar una vitrectomía.

En negrita se resaltan los antibióticos considerados de elección. El resto de antibióticos se mencionan por orden de preferencia.
SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. LPV: leucocidina de Panton Valentine
[1]En pacientes alérgicos a la penicilina puede emplearse cualquiera de las pautas recomendadas para tratamiento de la infección por SARM
[2]En cada una de las posibles localizaciones de la infección debe considerarse siempre, en primer lugar, el drenaje (absceso, artritis, empiema), desbridamiento (celulitis, fascitis) o retirada del material extraño (catéter, derivación ventricular, neuroestimulador, material de osteosíntesis) con objeto de reducir la carga bacteriana, disminuir el riesgo de desarrollo de resistencia y poder acortar la duración del tratamiento antibiótico
[3]En la infección de piel y partes blandas leve se incluyen la mayoría de infecciones supuradas (quiste sebáceo o pilonidal infectados, hidrosadenitis, forúnculos, abscesos cutáneos, bursitis) y la celulitis no complicada
[4]En la infección de piel y partes blandas de gravedad moderada o alta se incluyen la celulitis complicada, la fascitis necrosante y la piomiositis
[5]El catéter venoso se ha retirado y se ha descartado razonablemente la existencia de una infección endovascular con la práctica de un ecocardiograma transesofágico, un eco-doppler y, en casos seleccionados, se ha descartado la existencia de focos metastásicos mediante la práctica de una PET u otra prueba de imagen
[6]Endocarditis mitral o aórtica
[7]Varios autores del consenso consideraron a la asociación de cloxacilina con daptomicina (en lugar de gentamicina) como la primera alternativa terapéutica de la endocarditis por SASM, tanto sobre válvula nativa como protésica

Tabla 2 **Dosis de los diferentes antimicrobianos empleados en el tratamiento de la infección estafilocócica**

Antibiótico	Dosis por vía oral	Dosis por vía intravenosa	Comentarios[1]
Cloxacilina	500-1000 mg/6h	200 mg/kg[2]/día repartidos en 6 dosis (2 g/4h) o en infusión continua	- Intervalos de administración por vía iv no superiores a 4 h. En infecciones graves es preferible la administración en infusión continua, especialmente si el filtrado glomerular es mayor de 60 mL/min. Embarazo: categoría B.
Cefazolina	-	1-2 g/8h (infusión intermitente lenta o infusión continua)	- En caso de infección grave cefazolina solo debería emplearse si el laboratorio de microbiología ha descartado la existencia de un efecto inóculo significativo. **Embarazo:** categoría B.
Cefalexina	500-1000 mg/6h	1-2 g/4h (infusión intermitente lenta o infusión continua)	**Embarazo:** categoría B.
Amoxicilina-clavulánico	875-125 mg/8h	1-2[3]g/6-8h (infusión intermitente lenta o infusión continua)	- En caso de infección grave amoxicilina-clavulánico solo debería emplearse si el laboratorio de microbiología ha descartado la existencia de un efecto inóculo significativo. **Embarazo:** categoría B.
Clindamicina	300-450 mg/8h	600 mg/6-8h o 900 mg/8h (infusión intermitente lenta)	- Utilizarla si se ha descartado la existencia de resistencia inducible. En pautas de tratamiento empírico, emplearla si la prevalencia de resistencia inducible en el medio es inferior al 10% y la infección es de gravedad leve o moderada. **Embarazo:** categoría B.
Cotrimoxazol	160-800 mg/8-12h	320-1600 mg/8-12h	- No es recomendable el empleo de cotrimoxazol (en monoterapia) si la infección cursa con una carga bacteriana elevada, existe supuración o necrosis o se trata de una recidiva. - Si se indica cotrimoxazol en caso de infección sobre material extraño, osteomielitis crónica, endocarditis y cualquier infección grave debe considerarse el empleo de dosis de 5 mg/kg[2] de trimetoprim cada 8-12h. - Si se indica cotrimoxazol como pauta de tratamiento empírico de la celulitis debe tenerse en cuenta que no es el antibiótico más apropiado en caso infección por estreptococo beta-hemolítico **Embarazo:** categoría C.
Daptomicina	-	6-10 mg/kg[4]/día (puede administrarse en bolus)	- En las situaciones que cursan con un aumento significativo del Vd (agua extracelular) considerar el empleo de una dosis inicial de daptomicina de 10 mg/kg, con independencia de la función renal y la localización y gravedad de la infección. - En las siguientes situaciones daptomicina debe emplearse en dosis de mantenimiento de 10 mg/kg/día: a) endocarditis u otra infección con carga bacteriana potencialmente elevada, y b) toda infección que curse con criterios de sepsis grave. **Embarazo:** categoría B.
Fosfomicina	-	100-300 mg/kg[2]/día (máximo 400 mg/kg[2]/día) en 3-4 dosis (infusión intermitente lenta o infusión continua)	- Dosis de 2 g/6h si la CMI es de 4-8 mg/L y de 4-8 g/8h en infusión lenta (4h) o continua, si la CMI es de 16-32 mg/L o la infección se localiza en áreas de acceso del antibiótico limitado (meninges, globo ocular, colecciones no drenadas o con drenaje incompleto). - La sal disódica, empleada para administración iv, contiene 13,5 mEq (330 mg) de Na por gramo. **Embarazo:** categoría B.

Tabla 2 **Dosis de los diferentes antimicrobianos empleados en el tratamiento de la infección estafilocócica**

Antibiótico	Dosis por vía oral	Dosis por vía intravenosa	Comentarios[1]
Gentamicina	-	3 mg/kg[2]/día en 1-3 dosis (infusión en 30 minutos)	- La dosis recomendada solo es válida cuando gentamicina se emplea asociada a otro antibiótico antiestafilocócico para obtener sinergia. - Si el filtrado glomerular es menor de 50 mL/min o el paciente recibe otra medicación potencialmente nefrotóxica considerar la sustitución de gentamicina por otro antibiótico. **Embarazo:** categoría C.
Linezolid	600 mg/12h	600 mg/12h (infusión intermitente lenta o infusión continua)	- Considerar el aumento de dosis a 600 mg/8h durante las primeras 24-48 h, en las siguientes situaciones: meningitis, endoftalmitis, sepsis grave de cualquier localización, pacientes con fibrosis quística, obesidad mórbida o grandes quemados y cuando el filtrado glomerular sea ≥80 mL/min. **Embarazo:** categoría C.
Quinolonas			
Levofloxacino	500 mg/12-24h	500 mg/12-24h	- Evitar el empleo en monoterapia en caso de foco infeccioso con carga bacteriana elevada y en la infección por SARM. **Embarazo:** categoría C.
Moxifloxacino	400 mg/24h	400 mg/24h	
Rifampicina	600 mg/12-24h	600 mg/12-24h (infusión en 30-60 minutos)	-Rifampicina puede disminuir la concentración sérica de: claritromicina, eritromicina, clindamicina, doxiciclina, linezolid, cloranfenicol, cotrimoxazol y moxifloxacino. - No es aconsejable el empleo de rifampicina en la fase inicial de la infección estafilocócica, antes del desbridamiento o drenaje quirúrgicos, por el riesgo de aparición de resistencia cuando la carga bacteriana es elevada. - La asociación con vancomicina a menudo no evita la aparición de resistencia a rifampicina, porque esta puede abarcar a ambos antibióticos (mutación en *rpoB*) **Embarazo:** categoría C.
Teicoplanina	-	400 mg/12h, 3 dosis seguido de 6 mg/kg[5]/día (400 mg/día), (puede administrarse en bolus o por vía im)	- Las tres dosis iniciales de 400 mg/12h pueden sustituirse por una dosis única de carga de 800-1200 mg (12-18 mg/kg). - En caso de endocarditis, artritis séptica u otra infección grave, en grandes quemados y en UDVP se requieren dosis de 12 mg/kg/12h (800 mg/12h), 3 dosis seguido de 12-15 mg/kg/día (≥800 mg/día). Determinar la concentración sérica en el valle y ajustar las dosis siguientes para mantener valores de ≥20 mg/L. Realizar controles semanales de la concentración valle. En caso de hipoalbuminemia importante utilizar dosis de 8 mg/kg/día (600 mg/día). - Si la CMI de teicoplanina frente a la cepa causal es >1,5 mg/L elegir otro antibiótico o, en su defecto, mantener el valle en valores > 20 mg/L. **Embarazo:** categoría C .

Tabla 2 Dosis de los diferentes antimicrobianos empleados en el tratamiento de la infección estafilocócica

Antibiótico	Dosis por vía oral	Dosis por vía intravenosa	Comentarios[1]
Tetraciclinas			
Doxiciclina Minociclina	200 mg seguidos de 100 mg/12-24h	200 mg seguidos de 100 mg/12-24h (infusión en 1h)	- Minociclina tiene mayor actividad intrínseca que doxiciclina y no induce resistencia en presencia del gen tetK. Solo está disponible la formulación para administración por vía oral.
Tigeciclina	-	100 mg seguidos de 50 mg/12h (infusión en 1h)	- Si se indica una tetraciclina como pauta de tratamiento empírico de la celulitis debe tenerse en cuenta que no es el antibiótico más apropiado en caso de infección por estreptococo betahemolítico. - En caso de bacteriemia o infección polimicrobiana considerar el aumento de la dosis de tigeciclina a 100 mg/12h[6]. **Embarazo:** categoría D.
Vancomicina	-	15-20 mg/kg[5]/8-12h (infusión en 1-2h) 35 mg/kg[5] seguido de 35 mg/kg/día (infusión continua)	- Si el FG es >60 mL/min o el Vd es previsiblemente elevado, administrar una dosis inicial de carga de 25-30 mg/kg. - Determinar la concentración sérica a la 3ª dosis (administración intermitente) o el primer día (infusión continua) y ajustar las dosis siguientes para obtener un valle entre 15 y 20 mg/L o una concentración sostenida de 20 mg/L. - Considerar la elección de otro antibiótico si la CMI de vancomicina frente a la cepa causal es >1 mg/L, el FG <40 mL/min, el paciente recibe otros fármacos potencialmente nefrotóxicos o no es posible conocer la concentración sérica de vancomicina en las 24 h siguientes a la toma de la muestra. **Embarazo:** categoría B.

IMC: índice de masa corporal. UDVP: usuário de drogas por via parenteral

[1]Comentarios referidos a dosis, vías, formas de administración, necesidad de medición de la concentración sérica y posibilidad de empleo durante el embarazo. No se mencionan los posibles efectos secundarios. Los más importantes se describen en el texto

[2]Referido a peso corporal ajustado. Peso ajustado = peso ideal + 0,4 x (peso total – peso ideal)

[3]1 g de amoxicilina con 200 mg de clavulánico o 2 g de amoxicilina con 500 mg de clavulánico

[4]Dosis de 6-10 mg/kg de peso corporal total. En pacientes con obesidad mórbida (IMC ≥40 kg/m^2), es aconsejable no sobrepasar la dosis de 8 mg/kg

[5]Referido a peso corporal total

[6]Se desconoce la potencial toxicidad del empleo de dosis elevadas

Tabla 3 **Resultado de la asociación de diferentes antibióticos activos frente a *S. aureus* (la línea diagonal en cada casilla separa el resultado obtenido *in vitro* del resultado *in vivo*)**

	BETALACTAMICOS	CLINDAMICINA	COTRIMOXAZOL	DAPTOMICINA	FOSFOMICINA	AMINOGLUCOSIDOS	LINEZOLID	QUINOLONAS	RIFAMPICINA	TEICOPLANINA	TETRACICLINAS	VANCOMICINA
BETALACTAMICOS		I-A / ND	ND	S / S	S / S	S / S	I / I-S	S / I-S	A-I / I-S	ND	I-A / I-A	*
CLINDAMICINA	I-A / ND		ND	ND	ND	ND	ND	ND	I / ND	ND	ND	I-A / ND
COTRIMOXAZOL	ND	ND		S / S	ND	ND	ND	ND	I-A / ND	ND	I / ND	ND
DAPTOMICINA	S / S	ND	S / S		S / S	S / ND	S / ND	ND	I-S / S	ND	ND	ND
FOSFOMICINA	S / S	ND	ND	S / S		S / S	S / S	S / S	ND	ND	S / ND	S / S
AMINOGLUCOSIDOS	S / S	ND	ND	S / ND	S / S		I-A / ND	ND	ND	S / ND	I / ND	S / S
LINEZOLID	I / I-S	ND	ND	S / ND	S / S	I-A / S		I-A / I	I-A / I	ND	ND	I-A / I-A
QUINOLONAS	I / I-S	ND	ND	ND	S / S	ND	I-A / I		A-I / ND	ND	I / ND	ND
RIFAMPICINA	A-I / I-S	I / ND	I-A / ND	I-S / S	ND	ND	I-A / I	A-I / ND		ND	I-S / ND	A-I / I-S
TEICOPLANINA	ND	ND	ND	ND	ND	S / ND	ND	ND	ND		ND	ND
TETRACICLINAS	I-A / I-A	ND	I / ND	ND	S / ND	I / ND	ND	I / ND	I-S / ND	ND		I / ND
VANCOMICINA	*	I-A / ND	ND	ND	S / S	S / S	I-A / I-A	ND	A-I / I-S	ND	I / ND	

A: antagonismo; I: indiferencia; S: sinergia; ND: no hay datos o estos son insuficientes
*Ver explicación en el texto

BIBLIOGRAFÍA

1. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. J Antimicrob Chemother 2006;57:589-608.
2. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, Fraise AP, Hill S, Nathwani D et al. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. J Antimicrob Chemother 2009;63:849-61.
3. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ et al. Clínical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. Clin Infect Dis 2011;52:285-92.
4. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miro JM et al. Consensus document for the treatment of bacteremia and endicarditis caused by methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009;27:105-15.
5. Mensa J, Barberan J, Llinares P, Picazo J, Bouza E, Alvarez-Lerma F et al. Guidelines for the treatment on infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Rev Esp Quimioter 2008;21:234-58.
6. Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, Dryden M, Cookson BD, French G et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. J Antimicrob Chemother 2008;61:976-94.
7. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2003;36:1418-23.
8 Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. Crit Care Med 2006;34:2069-74.
9 Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2010;65:2658-65.
10. Neu HC. Antistaphylococcal penicillins. Med Clin North Am 1982;66:51-60.
11. Dan M, Asherov J, Poch F. Comparison of ex-vivo serum bactericidal activity of cefepime, ceftazidime and cloxacillin against *Staphylococcus aureus*. Diagn Microbiol Infect Dis 1999;33:39-42.
12. Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clínical resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8:557-84.
13. Nannini EC, Stryjewski ME, Singh KV, Bourgogne A, Rude TH, Corey GR et al. Inoculum Effect with Cefazolin among Clínical Isolates of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*: Frequency and Possible Cause of Cefazolin Treatment Failure. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3437-41.
14. Nannini E, Singh K, Murray B. Relapse of Type A ß-Lactamase-Producing *Staphylococcus aureus* Native Valve Endocarditis during Cefazolin Therapy: Revisiting the Issue. Clin Infect Dis 2003;37:1194-98.
15. Livorsi DJ, Crispell E, Satola SW, Burd EM, Jerris R, Wang YF et al. Prevalence of blaZ Gene Types and the Inoculum Effect with Cefazolin among Bloodstream Isolates of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:4474-77.
16. Nannini EC, Stryjewski ME, Singh KV, Rude TH, Corey GR, Fowler VG, Jr. et al. Determination of an Inoculum Effect with Various Cephalosporins among Clinical Isolates of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:2206-8.
17. Sabath LD, Garner C, Wilcox C, Finland M. Effect of Inoculum and of Beta-Lactamase on the Anti-Staphylococcal Activity of Thirteen Penicillins and Cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1975;8:344-49.
18. Carrizosa J, Santoro J, Kaye D. Treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis: comparison of cephalothin, cefazolin, and methicillin. Antimicrob Agents Chemother 1978;13:74-77.
19. Carrizosa J, Kobasa WD, Snepar R, Kaye KM, Kaye D. Cefazolin versus cephalothin in beta-lactamase-producing *Staphylococcus aureus* endocarditis in a rabbit experimental model. J Antimicrob Chemother 1982;9:387-93.
20. Regamey C, Libke RD, Engelking ER, Clarke JT, Kirby MM. Inactivation of cefazolin, cephaloridine, and cephalothin by methicillin-sensitive and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1975;131:291-94.
21. Goldman PL, Petersdorf RG. Importance of beta-lactamase inactivation in treatment of experimental endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1980;141:331-37.
22. Stevens DL, Yan S, Bryant AE. Penicillin-binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo: an explanation for the inoculum effect. J Infect Dis 1993;167:1401-5.
23. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 2007;195:202-11.
24. Laplante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4665-72.
25. Torres C, Cercenado E. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;28:541-53.
26. Cuirolo A, Plata K, Rosato AE. Development of homogeneous expression of resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains is functionally associated with a {beta}-lactam-mediated SOS response. J Antimicrob Chemother 2009;64:37-45.
27. Rohrer S, Maki H, Berger-Bachi B. What makes resistance to methicillin heterogeneous? J Med Microbiol 2003;52:605-7.
28. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol. 2001;9:486-93.
29. Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. Clin Infect Dis 2005;40:562-73.
30. Llarrull LI, Fisher JF, Mobashery S. Molecular Basis and Phenotype of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* and Insights into New {beta}-Lactams That Meet the Challenge. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4051-63.
31. International Working Group on the Classification of Staphylococ-

cal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec): Guidelines for Reporting Novel SCCmec Elements. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4961-67.

32a. Garcia-Alvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, Brown DF, Curran MD et al. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2011;11:595-603.

32b. Paterson GK, Larsen AR, Robb A. The newly described mecA homologue, mecALGA251, is present in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a diverse range of host species. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 2809–13.

32c. Stegger M, Andersen PS, Kearns A, et al. Rapid detection, differentiation and typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harbouring either mecA or the new mecA homologue mecALGA251. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 395–400.

33. Ito T, Hiramatsu K, Tomasz A, de Lencastre Hn, Perreten V, Holden MTG et al. Guidelines for Reporting Novel mecA Gene Homologues. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:4997-99.

34. Appelbaum PC. Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2007;45 Suppl 3:S165-S170.

35. Giannouli S, Labrou M, Kyritsis A, Ikonomidis A, Pournaras S, Stathopoulos C et al. Detection of mutations in the FemXAB protein family in oxacillin-susceptible mecA-positive *Staphylococcus aureus* clinical isolates. J Antimicrob Chemother 2010;65:626-33.

36. Ikonomidis A, Michail G, Vasdeki A, Labrou M, Karavasilis V, Stathopoulos C et al. In vitro and in vivo evaluations of oxacillin efficiency against mecA-positive oxacillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3905-8.

37. Labrou M, Michail G, Ntokou E, Pittaras TE, Pournaras S, Tsakris A. Activity of Oxacillin versus That of Vancomycin against Oxacillin-Susceptible mecA-Positive *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates Evaluated by Population Analyses, Time-Kill Assays, and a Murine Thigh Infection Model. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:3388-91.

38. Chen FJ, Huang IW, Wang CH, Chen PC, Wang HY, Lai JF et al. mecA-Positive *Staphylococcus aureus* with Low-Level Oxacillin MIC in Taiwan. J Clin Microbiol 2012;50:1679-83.

39. Hososaka Y, Hanaki H, Endo H, Suzuki Y, Nagasawa Z, Otsuka Y et al. Characterization of oxacillin-susceptible mecA-positive *Staphylococcus aureus*: a new type of MRSA. J Infect Chemother 2007;13:79-86.

40. Memmi G, Filipe SR, Pinho MG, Fu Z, Cheung A. *Staphylococcus aureus* PBP4 Is Essential for {beta}-Lactam Resistance in Community-Acquired Methicillin-Resistant Strains. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3955-66.

41. Barcia-Macay M, Seral C, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Van Bambeke F. Pharmacodynamic Evaluation of the Intracellular Activities of Antibiotics against *Staphylococcus aureus* in a Model of THP-1 Macrophages. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:841-51.

42. Lemaire S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Intraphagocytic Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* are susceptible to Meropenem and Cloxacillin: role of acid pH. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1627-32.

43. Sabath LD, Wallace SJ, Gerstein DA. Suppression of intrinsic resistance to methicillin and other penicillins in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1972;2:350-355.

44. Lemaire S, Olivier A, Van Bambeke F, Tulkens PM, Appelbaum PC, Glupczynski Y. Restoration of Susceptibility of Intracellular Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* to {beta}-Lactams: Comparison of Strains, Cells, and Antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2797-805.

45. Voorn GP, Thompson J, Goessens WH, Schmal-Bauer W, Broeders PH, Michel MF. Role of tolerance in cloxacillin treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. J Infect Dis 1991;163:640-643.

46. Sierra-Madero JG, Knapp C, Karaffa C, Washington JA. Role of beta-lactamase and different testing conditions in oxacillin-borderline-susceptible staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1754-57.

47. Croes S, Beisser PS, Terporten PH, Neef C, Deurenberg RH, Stobberingh EE. Diminished in vitro antibacterial activity of oxacillin against clinical isolates of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2010;16:979-85.

48. Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M et al. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. Nat Rev Microbiol 2006;4:295-305.

49. von Eiff C. *Staphylococcus aureus* small colony variants: a challenge to microbiologists and clinicians. Int J Antimicrob Agents 2008;31:507-10.

50. Nguyen HA, Denis O, Vergison A, Theunis A, Tulkens PM, Struelens MJ et al. Intracellular Activity of Antibiotics in a Model of Human THP-1 Macrophages Infected by a *Staphylococcus aureus* Small-Colony Variant Strain Isolated from a Cystic Fibrosis Patient: Pharmacodynamic Evaluation and Comparison with Isogenic Normal-Phenotype and Revertant Strains. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1434-42.

51. Sandberg A, Lemaire S, Van Bambeke F, Tulkens PM, Hughes D, von Eiff C et al. Intra- and Extracellular Activities of Dicloxacillin and Linezolid against a Clinical *Staphylococcus aureus* Strain with a Small-Colony-Variant Phenotype in an In Vitro Model of THP-1 Macrophages and an In Vivo Mouse Peritonitis Model. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:1443-52.

52. Nguyen HA, Denis O, Vergison A, Tulkens PM, Struelens MJ, Van BF. Intracellular activity of antibiotics in a model of human THP-1 macrophages infected by a *Staphylococcus aureus* small-colony variant strain isolated from a cystic fibrosis patient: study of antibiotic combinations. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1443-49.

53. Murillo O, Pachon ME, Euba G, Verdaguer R, Carreras M, Cabellos C et al. Intracellular antimicrobial activity appearing as a relevant factor in antibiotic efficacy against an experimental foreign-body infection caused by *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2009;64:1062-66.

54. Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. J Clin Microbiol 1999;37:1771-76.

55. Fux CA, Wilson S, Stoodley P. Detachment characteristics and oxacillin resistance of Staphyloccocus aureus biofilm emboli in an in vitro catheter infection model. J Bacteriol 2004;186:4486-91.

56. Dumitrescu O, Badiou C, Bes M, Reverdy ME, Vandenesch F, Etienne J et al. Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton-Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain. Clin Microbiol Infect 2008;14:384-88.

57. Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, Bes M, Benito Y, Reverdy ME et al. Effect of Antibiotics on *Staphylococcus aureus* Producing Panton-Valentine Leukocidin. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1515-19.
58. Morgan MS. Diagnosis and treatment of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. Int J Antimicrob Agents 2007;30:289-96.
59. Dancer SJ. The effect of antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2008;61:246-53.
60. Ohlsen K, Ziebuhr W, Koller KP, Hell W, Wichelhaus TA, Hacker J. Effects of Subinhibitory Concentrations of Antibiotics on Alpha-Toxin (hla) Gene Expression of Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2817-23.
61. Sande MA, Courtney KB. Nafcillin-gentamicin synergism in experimental staphylococcal endocarditis. J Lab Clin Med. 1976;88:118-24.
62. Sande MA, Scheld WM. Combination antibiotic therapy of bacterial endocarditis. Ann Intern Med 1980;92:390-395.
63. Komatsuzawa H, Suzuki J, Sugai M, Miyake Y, Suginaka H. Effect of combination of oxacillin and non-beta-lactam antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1994;33:1155-63.
64. Chavanet P, Muggeo E, Waldner A, Dijoux S, Caillot D, Portier H. Synergism between cefotaxime and fosfomycin in the therapy of methicillin and gentamicin resistant *Staphylococcus aureus* infection in rabbits. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990;9:271-75.
65. Kazmierczak A, Pechinot A, Tremeaux JC, Duez JM, Kohli E, Portier H. Bactericidal activity of cefotaxime and fosfomycin in cerebrospinal fluid during the treatment of rabbit meningitis experimentally induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infection 1985;13 Suppl 1:S76-S80.
66. Nakazawa H, Kikuchi Y, Honda T, Isago T, Nozaki M. Enhancement of antimicrobial effects of various antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by combination with fosfomycin. J Infect Chemother 2003;9:304-9.
67. Pachón-Ibañez M, Ribes S, Domínguez M, Fernández R, Tubau F, Ariza J et al. Efficacy of fosfomycin and its combination with linezolid, vancomycin and imipenem in an experimental peritonitis model caused by a *Staphylococcus aureus* strain with reduced susceptibility to vancomycin. Eur J Clin Microb Infect Dis 2011;30:89-95.
68. Portier H, Kazmierczak A, Lucht F, Tremeaux JC, Chavanet P, Duez JM. Cefotaxime in combination with other antibiotics for the treatment of severe methicillin-resistant staphylococcal infections. Infection 1985;13 Suppl 1:S123-S128.
69. Sieradzki K, Tomasz A. Suppression of beta-lactam antibiotic resistance in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* through synergic action of early cell wall inhibitors and some other antibiotics. J Antimicrob Chemother 1997;39 Suppl A:47-51.
70. Steenbergen JN, Mohr JF, Thorne GM. Effects of daptomycin in combination with other antimicrobial agents: a review of in vitro and animal model studies. J Antimicrob Chemother 2009;64:1130-1138.
71. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V et al. Use of Antistaphylococcal ß-Lactams to Increase Daptomycin Activity in Eradicating Persistent Bacteremia Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Role of Enhanced Daptomycin Binding. Clin Infect Dis 2011;53:158-63.
72. Mehta S, Singh C, Plata KB, Chanda PK, Paul A, Riosa S et al. beta-lactams increase the antibacterial activity of daptomycin against clinical MRSA strains and prevent selection of DAP-resistant derivatives. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 6192-6200.
73. Joukhadar C, Pillai S, Wennersten C, Moellering RC, Jr., Eliopoulos GM. Lack of Bactericidal Antagonism or Synergism In Vitro between Oxacillin and Vancomycin against Methicillin-Susceptible Strains of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:773-77.
74. Domenech A, Ribes S, Cabellos C, Taberner F, Tubau F, Dominguez MA et al. Experimental study on the efficacy of combinations of glycopeptides and {beta}-lactams against *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides. J Antimicrob Chemother 2005;56:709-16.
75. Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and beta-lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1747-53.
76. Lozniewski A, Lion C, Mory F, Weber M. In vitro synergy between cefepime and vancomycin against methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* and Staphylococcus epidermidis. J Antimicrob Chemother 2001;47:83-86.
77. Rochon-Edouard S, Pestel-Caron M, Lemeland JF, Caron F. In vitro synergistic effects of double and triple combinations of beta-lactams, vancomycin, and netilmicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3055-60.
78. Domaracki BE, Evans AM, Venezia RA. Vancomycin and oxacillin synergy for methicillin-resistant staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1394-96.
79. Kobayashi Y. Study of the synergism between carbapenems and vancomycin or teicoplanin against MRSA, focusing on S-4661, a carbapenem newly developed in Japan. J Infect Chemother 2005;11:259-61.
80. Drago L, De VE, Nicola L, Gismondo MR. In vitro evaluation of antibiotics' combinations for empirical therapy of suspected methicillin resistant *Staphylococcus aureus* severe respiratory infections. BMC Infect Dis 2007;7:111.
81. Hagihara M, Wiskirchen DE, Kuti JL, Nicolau DP. In Vitro Pharmacodynamics of Vancomycin and Cefazolin Alone and in Combination against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:202-7.
82. Palmer SM, Rybak MJ. An evaluation of the bactericidal activity of ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam, imipenem or nafcillin alone and in combination with vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in time-kill curves with infected fibrin clots. J Antimicrob Chemother 1997;39:515-18.
83. Aritaka N, Hanaki H, Cui L, Hiramatsu K. Combination effect of vancomycin and beta-lactams against a *Staphylococcus aureus* strain, Mu3, with heterogeneous resistance to vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1292-94.
84. Haraga I, Nomura S, Fukamachi S, Ohjimi H, Hanaki H, Hiramatsu K et al. Emergence of vancomycin resistance during therapy against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a burn patient--importance of low-level resistance to vancomycin. Int J Infect Dis 2002;6:302-8.

85. Yanagisawa C, Hanaki H, Matsui H, Ikeda S, Nakae T, Sunakawa K. Rapid Depletion of Free Vancomycin in Medium in the Presence of {beta}-Lactam Antibiotics and Growth Restoration in *Staphylococcus aureus* Strains with {beta}-Lactam-Induced Vancomycin Resistance. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:63-68.
86. Katayama Y, Murakami-Kuroda H, Cui L, Hiramatsu K. Selection of Heterogeneous Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* by Imipenem. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3190-96.
87. Goldstein FW, Kitzis MD. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: no apocalypse now. Clin Microbiol Infect 2003;9:761-65.
88. Goldstein FW, Atoui R, Ben Ali A, Nguyen JC, Ly A, Kitzis MD. False synergy between vancomycin and ß-lactams against glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA) caused by inappropriate testing methods. Clin Microbiol Infect 2004;10:342-45.
89. Fox PM, Lampen RJ, Stumpf KS, Archer GL, Climo MW. Successful Therapy of Experimental Endocarditis Caused by Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* with a Combination of Vancomycin and {beta}-Lactam Antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2951-56.
90. Perichon B, Courvalin P. Synergism between {beta}-Lactams and Glycopeptides against VanA-Type Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Heterologous Expression of the vanA Operon. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3622-30.
91. Brandt CM, Rouse MS, Tallan BM, Wilson WR, Steckelberg JM. Failure of time-kill synergy studies using subinhibitory antimicrobial concentrations to predict in vivo antagonism of cephalosporin-rifampin combinations against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 1994;38:2191-93.
92. Watanakunakorn C, Tisone JC. Antagonism Between Nafcillin or Oxacillin and Rifampin Against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1982;22:920-922.
93. Van der AP, Klastersky J. In vitro study of the combination of rifampin with oxacillin against *Staphylococcus aureus*. Rev Infect Dis. 1983;5 Suppl 3:S509-S514.
94. Hackbarth CJ, Chambers HF, Sande MA. Serum bactericidal activity of rifampin in combination with other antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1986;29:611-13.
95. Maduri TM, Goldmann DA, Murphy P. In vitro activity of rifampin in combination with oxacillin against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1983;23:571-76.
96. Forrest GN, Tamura K. Rifampin Combination Therapy for Nonmycobacterial Infections. Clin Microbiol Rev 2010;23:14-34.
97. Perlroth J, Kuo M, Tan J, Bayer AS, Miller LG. Adjunctive Use of Rifampin for the Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review of the Literature. Arch Intern Med 2008;168:805-19.
98. Ulldemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. Flucloxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: special emphasis on unbound pharmacokinetics. J Antimicrob Chemother 2010;65:1771-78.
99. Fossieck BE, Jr., Kane JG, Diaz CR, Parker RH. Nafcillin entry into human cerebrospinal fluid. Antimicrob Agents Chemother 1977;11:965-67.
100. Nauta EH, Mattie H. Dicloxacillin and cloxacillin: pharmacokinetics in healthy and hemodialysis subjects. Clin Pharmacol Ther 1976;20:98-108.
101. Zeller V, Durand F, Kitzis MD, Lhotellier L, Ziza JM, Mamoudy P et al. Continuous Cefazolin Infusion To Treat Bone and Joint Infections: Clinical Efficacy, Feasibility, Safety, and Serum and Bone Concentrations. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:883-87.
102. Sowinski KM, Mueller BA, Grabe DW, Manley HJ, Frye RF, Bailie GR et al. Cefazolin dialytic clearance by high-efficiency and high-flux hemodialyzers. Am J Kidney Dis 2001;37:766-76.
103. Cunha BA. Cephalexin Remains Preferred Oral Antibiotic Therapy for Uncomplicated Cellulitis. The American Journal of Medicine. 2008;121:e13.
104. Darouiche RO, Hamill RJ. Antibiotic penetration of and bactericidal activity within endothelial cells. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1059-64.
105. Chu JY, O'Connor DM, Schmidt RR. The mechanism of oxacillin-induced neutropenia. J Pediatr. 1977;90:668-69.
106. Whitman CB, Joseph JM, Sjoholm LO. Cephalosporin-induced leukopenia following rechallenge with cefoxitin. Ann Pharmacother 2008;42:1327-32.
107. Barbour A, Scaglione F, Derendorf H. Class-dependent relevance of tissue distribution in the interpretation of anti-infective pharmacokinetic/pharmacodynamic indices. Int J Antimicrob Agents 2010;35:431-38.
108. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. Diag Microbiol Infect Dis 1995;22:89-96.
109. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. Treatment and Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Prospective Study of 278 Cases. Arch Intern Med 2002;162:25-32.
110. Hughes DW, Frei CR, Maxwell PR, Green K, Patterson JE, Crawford GE et al. Continuous versus Intermittent Infusion of Oxacillin for Treatment of Infective Endocarditis Caused by Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:2014-19.
111. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL et al. Therapeutic drug monitoring of [beta]-lactams in critically ill patients: proof of concept. Int J Antimicrob Agents 2010;36:332-39.
112. Verdier MC, Tribut O, Tattevin P, Michelet C, tue-Ferrer D. Assessment of interindividual variability of plasma concentrations after administrazion of high doses of intravenous amoxicillin or cloxacillin in critically ill patients. J Chemother 2011;23:277-81.
113. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUIC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. Int J Antimicrob Agents 2008;31:345-51.
114. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26:1-10.
115. Carrizosa J, Kobasa WD, Kaye D. Comparison of ceforanide, cefazolin, methicillin, and nafcillin in *Staphylococcus aureus* endocarditis therapy in rabbits. Antimicrob Agents Chemother 1980;18:562-65.
116. Carrizosa J, Kobasa WD, Kaye D. Effectiveness of nafcillin, methicillin, and cephalothin in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1979;15:735-37.
117. Steckelberg JM, Rouse MS, Tallan BM, Osmon DR, Henry NK, Wil-

son WR. Relative efficacies of broad-spectrum cephalosporins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* experimental infective endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:554-58.

118. Mader JT, Wilson KJ. Comparative evaluation of cefamandole and cephalothin in the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in rabbits. J Bone Joint Surg Am 1983;65:507-13.
119. KLEIN JO, Sabath LD, Steinhauer BW, Finland M. Oxacillin treatment of severe staphylococcal infections. N Engl J Med 1963;269:1215-25.
120. Parker RH, Fossieck BE, Jr. Intravenous followed by oral antimicrobial therapy for staphylococcal endocarditis. Ann Intern Med 1980;93:832-34.
121. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. Ann Intern Med 1988;109:619-24.
122. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. Ann Intern Med 1982;97:496-503.
123. Fortún J, Navas E, Martínez-Beltrán J, Pérez-Molina J, Martín-Davila P, Guerrero A et al. Short-Course Therapy for Right-Side Endocarditis Due to *Staphylococcus aureus* in Drug Abusers: Cloxacillin versus Glycopeptides in Combination with Gentamicin. Clin Infect Dis 2001;33:120-125.
124. Fortún J, Pérez-Molina JA, Añon MT, Martínez-Beltrán J, Loza E, Guerrero A. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:525-28.
125. Apicella MA, Perkins RL, Saslaw S. Treatment of bacterial endocarditis with cephalosporin derivatives in penicillin-allergic patients. Report of four cases. N Engl J Med 1966;274:1002-6.
126. Rahal JJ, Jr., Meyers BR, Weinstein L. Treatment of bacterial endocarditis with cephalothin. N Engl J Med 1968;279:1305-9.
127. Webb D, Thadepalli H, Bach V. Cefoxitin therapy for bacterial endocarditis. Rev Infect Dis 1979;1:170-174.
128. Quinn EL, Pohlod D, Madhavan T, Burch K, Fisher E, Cox F. Clinical experiences with cefazolin and other cephalosporins in bacterial endocarditis. J Infect Dis 1973;128 Suppl:S286-S389.
129. Bryant RE, Alford RH. Unsuccessful Treatment of Staphylococcal Endocarditis With Cefazolin. JAMA 1977;237:569-70.
130. Fernández-Guerrero ML, de Górgolas M. Cefazolin therapy for *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2005;41:127.
131. Menda KB, Gorbach SL. Favorable experience with bacterial endocarditis in heroin addicts. Ann Intern Med 1973;78:25-32.
132. Lentnek AL, Evrard HM, Wikler MA, Sohn CA, Phillips SW. Clinical efficacy of cefonicid in the treatment of staphylococcal infections. Clin Ther 1985;7:725-32.
133. Chambers HF, Mills J, Drake TA, Sande MA. Failure of a once-daily regimen of cefonicid for treatment of endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. Rev Infect Dis 1984;6 Suppl 4:S870-S874.
134. Eng RH, Corrado ML, Tillotson J, Gombert M, Cherubin C, Landesman S. Cefamandole for the therapy of serious *Staphylococcus aureus* infections. J Antimicrob Chemother 1985;16:663-66.
135. Watanakunakorn C. Bacteremic *Staphylococcus aureus* pneumonia. Scand J Infect Dis 1987;19:623-27.
136. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV et al. Antibiotic Choice May Not Explain Poorer Outcomes in Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia and High Vancomycin Minimum Inhibitory Concentrations. J Infect Dis 2011;204:340-347.
137. Han JH, Mascitti KB, Edelstein PH, Bilker WB, Lautenbach E. Effect of Reduced Vancomycin Susceptibility on Clinical and Economic Outcomes in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:5164-70.
138. Aguado JM, San Juan R, Lalueza A, Sanz F, Rodriguez-Otero J, Gomez-Gonzalez C et al. High Vancomycin MIC and Complicated Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Emerg Infect Dis 2011;17:1099-102.
139. Bobin-Dubreux S, Reverdy ME, Nervi C, Rougier M, Bolmstrom A, Vandenesch F et al. Clinical isolate of vancomycin-heterointermediate *Staphylococcus aureus* susceptible to methicillin and in vitro selection of a vancomycin-resistant derivative. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:349-52.
140. Pillai SK, Wennersten C, Venkataraman L, Eliopoulos GM, Moellering RC, Karchmer AW. Development of reduced vancomycin susceptibility in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2009;49:1169-74.
141. Lee, S., Song, PG, Park, SW, Kim, HB, Kim, NJ, Kim, RC, Park, WB, and Oh, MD. Is cefazolin inferior to nafcillin for treatment of methicillin-susceptible Sthapylococcus aureus bacteremia? Antimicrob Agents Chemother 2011;55:5122-26.
142. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? Clin Microbiol Infect 2011;17:1581-86.
143. Shah PM. *Staphylococcus aureus* septicaemia treated with cefotaxime. Infection 1985;13 Suppl 1:S34-S36.
144. Kunkel MJ, Iannini PB. Cefonicid in a once-daily regimen for treatment of osteomyelitis in an ambulatory setting. Rev Infect Dis 1984;6 Suppl 4:S865-S869.
145. Guglielmo B, Luber A, Paletta á, Jacobs R. Ceftriaxone Therapy for Staphylococcal Osteomyelitis: A Review. Clin Infect Dis. 2000;30:205-7.
146. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? Int J Infect Dis 2005;9:127-38.
147 Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzsolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. Lancet Infect Dis 2001;1:175-88.
148. Daly JS, Worthington MG, Andrews RJ, Brown RB, Schwartz R, Sexton DJ. Randomized, double-blind trial of cefonicid and nafcillin in the treatment of skin and skin structure infections. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:654-56.
149. Norgaard M, Gudmundsdottir G, Larsen CS, Schonheyder HC. *Staphylococcus aureus* meningitis: experience with cefuroxime treatment during a 16 year period in a Danish region. Scand J Infect Dis 2003;35:311-14.
150. Gordon JJ, Harter DH, Phair JP. Meningitis due to *Staphylococcus aureus*. Am J Med 1985;78:965-70.
151. Pintado V, Meseguer MA, Fortun J, Cobo J, Navas E, Quereda C et al. Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:864-68.
152. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does an-

tibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2008;61:26-38.
153. Han LL, McDougal LK, Gorwitz RJ, Mayer KH, Patel JB, Sennott JM et al. High Frequencies of Clindamycin and Tetracycline Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pulsed-Field Type USA300 Isolates Collected at a Boston Ambulatory Health Center. J Clin Microbiol 2007;45:1350-1352.
154. Limbago B, Fosheim GE, Schoonover V, Crane CE, Nadle J, Petit S et al. Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates Collected in 2005 and 2006 from Patients with Invasive Disease: a Population-Based Analysis. J Clin Microbiol 2009;47:1344-51.
155. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, López F, Gómez M. Actividad comparativa de la daptomicina frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y frente a estafilococos coagulasa negativa. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;28:13-16.
156. Vindel A, Cuevas O, Cercenado E, Marcos C, Bautista V, Castellares C et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: Molecular Epidemiology and Utility of Different Typing Methods. J Clin Microbiol 2009;47:1620-1627.
157. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T et al. Staphylococcus spp. in Spain: present situation and evolution of antimicrobial resistance (1986-2006). Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26:269-77.
158. Torres-Sangiao E, Pérez-Castro S, Fernández-Natal MI, Cisterna-Cancer R, Zapico-González M, Fernández-Pérez B et al. Identification of international circulating lineages of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the north of Spain and their glycopeptide and linezolid susceptibility. J Med Microbiol. 2012;61:305-7.
159. Guay D. Update on clindamycin in the management of bacterial, fungal and protozoal infections. Expert Opin Pharmacother 2007;8:2401-44.
160. Stevens DL, Wallace RJ, Hamilton SM, Bryant AE. Successful treatment of staphylococcal toxic shock syndrome with linezolid: a case report and in vitro evaluation of the production of toxic shock syndrome toxin type 1 in the presence of antibiotics. Clin Infect Dis 2006;42:729-30.
161. Eick S, Pfister W, Fiedler D, Straube E. Clindamycin promotes phagocytosis and intracellular killing of periodontopathogenic bacteria by crevicular granulocytes: an in vitro study. J Antimicrob Chemother 2000;46:583-88.
162. Krut O, Sommer H, Kronke M. Antibiotic-induced persistence of cytotoxic *Staphylococcus aureus* in non-phagocytic cells. J Antimicrob Chemother 2004;53:167-73.
163. Ellington JK, Harris M, Hudson MC, Vishin S, Webb LX, Sherertz R. Intracellular *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance: implications for treatment of staphylococcal osteomyelitis. J Orthop Res 2006;24:87-93.
164. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis 2002;34:482-92.
165. LaPlante KL, Leonard SN, Andes DR, Craig WA, Rybak MJ. Activities of Clindamycin, Daptomycin, Doxycycline, Linezolid, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, and Vancomycin against Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with Inducible Clindamycin Resistance in Murine Thigh Infection and In Vitro Pharmacodynamic Models. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2156-62.
166. Lewis JS, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in Staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned? Clin Infect Dis 2005;40:280-85.
167. Levin TP, Suh B, Axelrod P, Truant AL, Fekete T. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of a clinical failure. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:1222-24.
168. Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, Tjhio JT, Kelkar S, Schreckenberger PC et al. Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. Pediatr Infect Dis J 2002;21:530-34.
169. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. Clin Infect Dis 2003;37:1257-60.
170. Yilmaz G, Aydin K, Iskender S, Caylan R, Koksal I. Detection and prevalence of inducible clindamycin resistance in staphylococci. J Med Microbiol 2007;56:342-45.
171. Janapatla RP, Yan JJ, Huang AH, Chen HM, Wu HM, Wu JJ. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates causing bacteremia at a university hospital in southern Taiwan. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;58:203-209.
172. Patel M, Waites KB, Moser SA, Cloud GA, Hoesley CJ. Prevalence of Inducible Clindamycin Resistance among Community- and Hospital-Associated *Staphylococcus aureus* Isolates. J Clin Microbiol 2006;44:2481-84.
173. Schreckenberger PC, Ilendo E, Ristow KL. Incidence of constitutive and inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci in a community and a tertiary care hospital. J Clin Microbiol 2004;42:2777-79.
174. Chavez-Bueno S, Bozdogan B, Katz K, Bowlware KL, Cushion N, Cavuoti D et al. Inducible clindamycin resistance and molecular epidemiologic trends of pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dallas, Texas. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2283-88.
175. Laplante KL, Rybak MJ, Amjad M, Kaatz GW. Antimicrobial susceptibility and staphylococcal chromosomal cassette mec type in community- and hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Pharmacotherapy 2007;27:3-10.
176. Allen GP, Deshpande LM. Determination of the mutant selection window for clindamycin, doxycycline, linezolid, moxifloxacin and trimethoprim/sulfamethoxazole against community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Int J Antimicrob Agents 2010;35:45-49.
177. Ho JL, Klempner MS. In vitro evaluation of clindamycin in combination with oxacillin, rifampin, or vancomycin against *Staphylococcus aureus*. Diagn Microbiol Infect Dis 1986;4:133-38.
178. Zeller V, Dzeing-Ella A, Kitzis MD, Ziza JM, Mamoudy P, Desplaces N. Continuous Clindamycin Infusion, an Innovative Approach to Treating Bone and Joint Infections. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:88-92.
179. Van der AP, Matsumoto T, Husson M. Intraphagocytic penetration of antibiotics. J Antimicrob Chemother 1988;22:185-92.
180. Hoyen CK, Pultz NJ, Paterson DL, Aron DC, Donskey CJ. Effect of parenteral antibiotic administration on establishment of intestinal colonization in mice by Klebsiella pneumoniae strains producing extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3610-3612.

181. Perez F, Pultz MJ, Endimiani A, Bonomo RA, Donskey CJ. Effect of Antibiotic Treatment on Establishment and Elimination of Intestinal Colonization by KPC-Producing Klebsiella pneumoniae in Mice. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2585-89.
182. Mader JT, Adams K, Morrison L. Comparative evaluation of cefazolin and clindamycin in the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in rabbits. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1760-64.
183. Gisby J, Beale AS, Bryant JE, Toseland CD. Staphylococcal osteomyelitis--a comparison of co-amoxiclav with clindamycin and flucloxacillin in an experimental rat model. J Antimicrob Chemother 1994;34:755-64.
184. Khawcharoenporn T, Tice A. Empiric Outpatient Therapy with Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Cephalexin, or Clindamycin for Cellulitis. Am J Med 2010;123:942-50.
185. Wynn M, Dalovisio JR, Tice AD, Jiang X. Evaluation of the efficacy and safety of outpatient parenteral antimicrobial therapy for infections with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. South Med J 2005;98:590-595.
186. Martinez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO, Jr., Kaplan SL. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. Pediatr Infect Dis J 2003;22:593-98.
187. Lobo LJM, Reed KDM, Wunderink RGM. Expanded Clinical Presentation of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia. Chest 2010;138:130-36.
188. Rouzic N, Janvier F, Libert N, Javouhey E, Lina G, Nizou JY et al. Prompt and Successful Toxin-Targeting Treatment of Three Patients with Necrotizing Pneumonia Due to *Staphylococcus aureus* Strains Carrying the Panton-Valentine Leukocidin Genes. J Clin Microbiol 2010;48:1952-55.
189. Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary Complications of Panton-Valentine Leukocidin-Positive Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Importance of Treatment With Antimicrobials Inhibiting Exotoxin Production. Chest 2005;128:2732-38.
190. Libert N, Borne M, Janvier F, Batjom E, Cirodde A, Nizou JY et al. Successful treatment of life-threatening Panton-Valentine leucocidin positive *Staphylococcus aureus* pneumonia with antibiotics and immunoglobulins targeting the toxin production. Rev Med Interne 2009;30:907-10.
191. Hidron AI, Low CE, Honig EG, Blumberg HM. Emergence of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotising community-onset pneumonia. Lancet Infect Dis 2009;9:384-92.
192. Wargo KA, Eiland EH, III. Appropriate antimicrobial therapy for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. Clin Infect Dis 2005;40:1376-78.
193. Tverdek FP, Crank CW, Segreti J. Antibiotic therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care. Crit Care Clin 2008;24:249-60.
194. Burch KH, Quinn EL, Cox F, Madhavan T, Fisher E, Romig D. Intramuscular clindamycin for therapy of infective endocarditis. Report of 23 cases and review of the literature. Am J Cardiol 1976;38:929-33.
195. Watanakunakorn C. Clindamycin therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. Clinical relapse and development of resistance to clindamycin, lincomycin and erythromycin. Am J Med 1976;60:419-25.
196. Watanakunakorn C. A general survey of antibiotic treatment of staphylococcal septicaemia and endocarditis. Scand J Infect Dis 1983;41:151-57.
197. Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sánchez-Conde M, Sánchez-Somolinos M et al. Evolution of the antimicrobial resistance of Staphylococcus spp. in Spain: five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4240-45.
198. Tillotson GS, Draghi DC, Sahm DF, Tomfohrde KM, del Fabro T, Critchley IA. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from skin and wound infections in the United States 2005-07: laboratory-based surveillance study. J Antimicrob Chemother 2008;62:109-15.
199. del Valle O, Trincado P, Martin MT, Gomez E, Cano A, Vindel A. [The prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* phagotype 95 in the Hospitales Vall d'Hebron of Barcelona. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999;17:498-505.
200. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 2006;355:666-74.
201. Denis O, Deplano A, Nonhoff C, Hallin M, De Ryck R, Vanhoof R et al. In Vitro Activities of Ceftobiprole, Tigecycline, Daptomycin, and 19 Other Antimicrobials against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains from a National Survey of Belgian Hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2680-85.
202. De Angelis G, Cipriani M, Cauda R, Tacconelli E. Treatment of Skin and Soft Tissue Infections Due to Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Europe: The Role of Trimethoprim-sulfamethoxazole. Clin Infect Dis 2011;52:1471-72.
203. Loza E, Isabel Morosini Ma, Pascual A, Tubau F, Alcalá J, Liñares J et al. Actividad comparativa de daptomicina frente a microorganismos grampositivos: programa SENTRY España (2002-2006). Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26:489-94.
204. Kaka AS, Rueda AM, Shelburne SA, III, Hulten K, Hamill RJ, Musher DM. Bactericidal activity of orally available agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2006;58:680-83.
205. Proctor R. Clinical Practice: Role of Folate Antagonists in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. Clin Infect Dis 2008;46:584-93.
206. Zander J, Besier S, Faetke S, Saum SH, M³ller V, Wichelhaus TA. Antimicrobial activities of trimethoprim/sulfamethoxazole, 5-iodo-2'-deoxyuridine and rifampicin against *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 2010;36:562-65.
207. Hawser S, Lociuro S, Islam K. Dihydrofolate reductase inhibitors as antibacterial agents. Biochem Pharmacol 2006;71:941-48.
208. Besier S, Smaczny C, von Mallinckrodt C, Krahl A, Ackermann H, Brade V et al. Prevalence and Clinical Significance of *Staphylococcus aureus* Small-Colony Variants in Cystic Fibrosis Lung Disease. J Clin Microbiol 2007;45:168-72.
209. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. *Staphylococcus aureus* small colony variants in prosthetic joint infection. Clin Infect Dis 2006;43:961-67.
210. von Eiff C, Lubritz G, Heese C, Peters G, Becker K. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in AIDS patients on the formation of the small colony variant phenotype of *Staphylococcus aureus*. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;48:191-94.

211. Kaka AS, Musher DM. Bactericidal activity of orally available agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: authors' response. J Antimicrob Chemother 2006;58:1307-1308.
212. Steed ME, Vidaillac C, Rybak MJ. Novel Daptomycin Combinations against Daptomycin-Nonsusceptible Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in an In Vitro Model of Simulated Endocardial Vegetations. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:5187-92.
213. Steed ME, Werth BJ, Ireland CE, Rybak MJ. Evaluation of the Novel Combination of High-Dose Daptomycin plus Trimethoprim-Sulfamethoxazole against Daptomycin-Nonsusceptible Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Using an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model of Simulated Endocardial Vegetations. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:5709-14.
214. Lemaire S, Kosowska-Shick K, Appelbaum PC, Glupczynski Y, Van Bambeke F, Tulkens PM. Activity of moxifloxacin against intracellular community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison with clindamycin, linezolid and co-trimoxazole and attempt at defining an intracellular susceptibility breakpoint. J Antimicrob Chemother 2011;66:596-607.
215. Levitz RE, Quintiliani R. Trimethoprim-sulfamethoxazole for bacterial meningitis. Ann Intern Med 1984;100:881-90.
216. Goldberg E, Paul M, Talker O, Samra Z, Raskin M, Hazzan R et al. Co-trimoxazole versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective cohort study. J Antimicrob Chemother 2010;65:1779-83.
217. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-Sulfamethoxazole-Induced Hyperkalemia in Patients Receiving Inhibitors of the Renin-Angiotensin System: A Population-Based Study. Arch Intern Med 2010;170:1045-49.
218. Fischer HD, Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Laupacis A. Hemorrhage During Warfarin Therapy Associated With Cotrimoxazole and Other Urinary Tract Anti-infective Agents: A Population-Based Study. Arch Intern Med 2010;170:617-21.
219. Ribera E, Pou L, Fernández-Solá A, Campos F, López RM, Ocana I et al. Rifampin reduces concentrations of trimethoprim and sulfamethoxazole in serum in human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3238-41.
220. Scheld WM, Keeley JM, Field MR, Brodeur JP. Co-trimoxazole versus nafcillin in the therapy of experimental meningitis due to *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1987;19:647-58.
221. de Górgolas M, Aviles P, Verdejo C, Fernández Guerrero ML. Treatment of experimental endocarditis due to methicillin-susceptible or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with trimethoprim-sulfamethoxazole and antibiotics that inhibit cell wall synthesis. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:953-57.
222. Grim SA, Rapp RP, Martin CA, Evans ME. Trimethoprim-sulfamethoxazole as a viable treatment option for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Pharmacotherapy 2005;25:253-64.
223. Cenizal MJ, Skiest D, Luber S, Bedimo R, Davis P, Fox P et al. Prospective Randomized Trial of Empiric Therapy with Trimethoprim-Sulfamethoxazole or Doxycycline for Outpatient Skin and Soft Tissue Infections in an Area of High Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:2628-30.
224. Miller LG, Quan C, Shay A, Mostafaie K, Bharadwa K, Tan N et al. A Prospective Investigation of Outcomes after Hospital Discharge for Endemic, Community-Acquired Methicillin-Resistant and -Susceptible *Staphylococcus aureus* Skin Infection. Clin Infect Dis. 2007;44:483-92.
225. Szumowski JD, Cohen DE, Kanaya F, Mayer KH. Treatment and Outcomes of Infections by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* at an Ambulatory Clinic. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:423-28.
226. Schmitz GR, Bruner D, Pitotti R, Olderog C, Livengood T, Williams J et al. Randomized Controlled Trial of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Uncomplicated Skin Abscesses in Patients at Risk for Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. Ann Emerg Med 2010;56:283-87.
227. Jemni Le, Hmouda H, Letaief A. Efficacy of Trimethoprim-Sulfamethoxazole Against Clinical Isolates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Report from Tunisia. Clin Infect Dis 1994;19:202-3.
228. Cadena J, Nair S, Henao-Martinez AF, Jorgensen JH, Patterson JE, Sreeramoju PV. Dose of Trimethoprim-Sulfamethoxazole To Treat Skin and Skin Structure Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:5430-32.
229. Szumowski J, Wener K, Gold H, Wong M, Venkataraman L, Runde C et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization, Behavioral Risk Factors, and Skin and Soft-Tissue Infection at an Ambulatory Clinic Serving a Large Population of HIV-Infected Men Who Have Sex with Men. Clin Infect Dis 2009;49:118-21.
230. Rahimian J, Khan R, LaScalea KA. Does nasal colonization or mupirocin treatment affect recurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and skin structure infections? Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:1415-16.
231. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P et al. Ambulatory treatment of multidrug-resistant Staphylococcus-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). Antimicrob Agents Chemother 1998;42:3086-91.
232. Euba G, Murillo O, Fernández-Sabe N, Mascaro J, Cabo J, Pérez A et al. Long-Term Follow-Up Trial of Oral Rifampin-Cotrimoxazole Combination versus Intravenous Cloxacillin in Treatment of Chronic Staphylococcal Osteomyelitis. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:2672-76.
233. Nguyen S, Pasquet A, Legout L, Beltrand E, Dubreuil L, Migaud H et al. Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. Clin Microbiol Infect 2009;15:1163-69.
234. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. Ann Intern Med 1992;117:390-98.
235. Quintiliani R, Cooper BW. Current concepts in the treatment of staphylococcal meningitis. J Antimicrob Chemother 1988;21 Suppl C:107-14.
236. Leonard SN, Cheung CM, Rybak MJ. Activities of Ceftobiprole, Linezolid, Vancomycin, and Daptomycin against Community-Associated and Hospital-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2974-76.
237. Mortin LI, Li T, Van Praagh AD, Zhang S, Zhang XX, Alder JD. Rapid bactericidal activity of daptomycin against methicillin-resistant and

methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* peritonitis in mice as measured with bioluminescent bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1787-94.
238. Brauers J, Kresken M, Menke A, Orland A, Weiher H, Morrissey I. Bactericidal activity of daptomycin, vancomycin, teicoplanin and linezolid against *Staphylococcus aureus*, Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium using human peak free serum drug concentrations. Int J Antimicrob Agents 2007;29:322-25.
239. Mascio CTM, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal Action of Daptomycin against Stationary-Phase and Nondividing *Staphylococcus aureus* Cells. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:4255-60.
240. Murillo O, Garrigos C, Pachon ME, Euba G, Verdaguer R, Cabellos C et al. Efficacy of high doses of daptomycin vs. alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4252-57.
241. Hobbs JK, Miller K, O'Neill AJ, Chopra I. Consequences of daptomycin-mediated membrane damage in *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2008;62:1003-8.
242. Pfaller MA, Sader HS, Jones RN. Evaluation of the in vitro activity of daptomycin against 19615 clinical isolates of Gram-positive cocci collected in North American hospitals (2002-2005). Diagn Microbiol Infect Dis 2007;57:459-65.
243. Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, Jones RN. Activity of daptomycin and selected antimicrobial agents tested against *Staphylococcus aureus* from patients with bloodstream infections hospitalized in European medical centers. J Chemother 2008;20:28-32.
244. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activity of daptomycin and selected comparators tested against bloodstream *Staphylococcus aureus* isolates from hemodialysis patients. Int J Infect Dis 2009;13:291-95.
245. Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. LEADER Program Results for 2009: an Activity and Spectrum Analysis of Linezolid Using 6,414 Clinical Isolates from 56 Medical Centers in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3684-90.
246. Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from skin and skin-structure infections in European medical centres. Int J Antimicrob Agent 2010;36:28-32.
247. Picazo JJ, Betriu C, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Gómez M, López F. Activity of daptomycin against staphylococci collected from bloodstream infections in Spanish medical centers. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2009;64:448-51.
248. Michiels MJ, Bergeron MG. Differential increased survival of staphylococci and limited ultrastructural changes in the core of infected fibrin clots after daptomycin administration. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:203-11.
249. Sader HS, Jones RN, Rossi KL, Rybak MJ. Occurrence of vancomycin-tolerant and heterogeneous vancomycin-intermediate strains (hVISA) among *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infections in nine USA hospitals. J Antimicrob Chemother 2009;64:1024-28.
250. Rose WE, Fallon M, Moran JJM, Vanderloo JP. Vancomycin Tolerance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Influence of Vancomycin, Daptomycin, and Telavancin on Differential Resistance Gene Expression. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:4422-27.
251. Skiest DJ. Treatment Failure Resulting from Resistance of *Staphylococcus aureus* to Daptomycin. J Clin Microbiol 2006;44:655-56.
252. Hayden MK, Rezai K, Hayes RA, Lolans K, Quinn JP, Weinstein RA. Development of Daptomycin resistance in vivo in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2005;43:5285-87.
253. Mangili A, Bica I, Snydman DR, Hamer DH. Daptomycin-Resistant, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Clin Infect Dis 2005;40:1058-60.
254. Marty FM, Yeh WW, Wennersten CB, Venkataraman L, Albano E, Alyea EP et al. Emergence of a Clinical Daptomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolate during Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Osteomyelitis. J Clin Microbiol 2006;44:595-97.
255. Skiest DJ. Treatment Failure Resulting from Resistance of *Staphylococcus aureus* to Daptomycin. J Clin Microbiol 2006;44:655-56.
256. Mariani PG, Sader HS, Jones RN. Development of decreased susceptibility to daptomycin and vancomycin in a *Staphylococcus aureus* strain during prolonged therapy. J Antimicrob Chemother 2006;58:481-83.
257. Vikram HR, Havill NL, Koeth LM, Boyce JM. Clinical progression of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis associated with reduced susceptibility to daptomycin. J Clin Microbiol 2005;43:5384-87.
258. Bertsche U, Weidenmaier C, Kuehner D, Yang SJ, Baur S, Wanner S et al. Correlation of Daptomycin Resistance in a Clinical *Staphylococcus aureus* Strain with Increased Cell Wall Teichoic Acid Production and D-Alanylation. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3922-28.
259. Sharma M, Riederer K, Chase P, Khatib R. High rate of decreasing daptomycin susceptibility during the treatment of persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:433-37.
260. Tenover FC, Sinner SW, Segal RE, Huang V, Alexandre SS, McGowan J et al. Characterisation of a *Staphylococcus aureus* strain with progressive loss of susceptibility to vancomycin and daptomycin during therapy. Int J Antimicrob Agents 2009;33:564-68.
261. Kullar, Ravina, Davis, S. L., Levine, Donald P., Zhao, Jing, Crank, C. W., Segreti, J., Sakoulas, G., Cosgrove, Sara, and Rybak, M. J. High-dose Daptomycin for treatment of complicated gram-positive infections. Pharmacotherapy 2011;31:527-36.
262. Moise PA, North D, Steenbergen JN, Sakoulas G. Susceptibility relationship between vancomycin and daptomycin in *Staphylococcus aureus*: facts and assumptions. Lancet Infect Dis 2009;9:617-24.
263. Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2137-45.
264. Baltz RH. Daptomycin: mechanisms of action and resistance, and biosynthetic engineering. Curr Op Chem Biol 2009;13:144-51.
265. Patel D, Husain M, Vidaillac C, Steed ME, Rybak MJ, Seo SM et al. Mechanisms of in-vitro-selected daptomycin-non-susceptibility in *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 2011;38:442-46.
266. Fischer A, Yang SJ, Bayer AS, Vaezzadeh AR, Herzig S, Stenz L et al. Daptomycin resistance mechanisms in clinically derived *Staphylococcus aureus* strains assessed by a combined transcriptomics and proteomics approach. J Antimicrob Chemother 2011;66:1696-711.
267. Yang SJ, Nast CC, Mishra NN, Yeaman MR, Fey PD, Bayer AS. Cell Wall Thickening Is Not a Universal Accompaniment of the Daptomycin Nonsusceptibility Phenotype in *Staphylococcus aureus*: Evidence for Multiple Resistance Mechanisms. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:3079-85.

268. Yang SJ, Xiong YQ, Dunman PM, Schrenzel J, Francois P, Peschel A et al. Regulation of mprF in Daptomycin-Nonsusceptible *Staphylococcus aureus* Strains. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:2636-37.
269. Jones T, Yeaman MR, Sakoulas G, Yang SJ, Proctor RA, Sahl HG et al. Failures in Clinical Treatment of *Staphylococcus aureus* infection with Daptomycin are Associated with Alterations in Surface Charge, Membrane Phospholipid Asymmetry and Drug Binding. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:269-78.
270. Julian K, Kosowska-Shick K, Whitener C, Roos M, Labischinski H, Rubio A et al. Characterization of a Daptomycin-Nonsusceptible Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Strain in a Patient with Endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3445-48.
271. Cui L, Isii T, Fukuda M, Ochiai T, Neoh Hm, Camargo ILBdC et al. An RpoB Mutation Confers Dual Heteroresistance to Daptomycin and Vancomycin in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:5222-33.
272. Patel N, Lubanski P, Ferro S, Bonafede M, Harrington S, Evans A et al. Correlation between Vancomycin MIC Values and Those of Other Agents against Gram-Positive Bacteria among Patients with Bloodstream Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:5141-44.
273. Patel JB, Jevitt LA, Hageman J, McDonald LC, Tenover FC. An association between reduced susceptibility to daptomycin and reduced susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2006;42:1652-53.
274. Cui L, Tominaga E, Neoh Hm, Hiramatsu K. Correlation between Reduced Daptomycin Susceptibility and Vancomycin Resistance in Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1079-82.
275. Sakoulas G, Moellering J. Increasing Antibiotic Resistance among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. Clin Infect Dis 2008;46 suppl 5:S360-S367.
276. Sakoulas G, Alder J, Thauvin-Eliopoulos C, Moellering RC, Jr., Eliopoulos GM. Induction of Daptomycin Heterogeneous Susceptibility in *Staphylococcus aureus* by Exposure to Vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1581-85.
277. Kelley PG, Gao W, Ward PB, Howden BP. Daptomycin non-susceptibility in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous-VISA (hVISA): implications for therapy after vancomycin treatment failure. J Antimicrob Chemother 2011;66:1057-60.
278. Wootton M, Macgowan AP, Walsh TR. Comparative bactericidal activities of daptomycin and vancomycin against glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA) and heterogeneous GISA isolates. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:4195-97.
279. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin Bactericidal Activity and Correlation between Disk and Broth Microdilution Method Results in Testing of *Staphylococcus aureus* Strains with Decreased Susceptibility to Vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2330-2336.
280. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A et al. Daptomycin Activity against *Staphylococcus aureus* following Vancomycin Exposure in an In Vitro Pharmacodynamic Model with Simulated Endocardial Vegetations. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:831-36.
281. Crompton JA, North DS, Yoon M, Steenbergen JN, Lamp KC, Forrest GN. Outcomes with daptomycin in the treatment of *Staphylococcus aureus* infections with a range of vancomycin MICs. J Antimicrob Chemother 2010;65:1784-91.
282. Yang SJ, Xiong YQ, Boyle-Vavra S, Daum R, Jones T, Bayer AS. Daptomycin-Oxacillin Combinations in Treatment of Experimental Endocarditis Caused by Daptomycin-Nonsusceptible Strains of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with Evolving Oxacillin Susceptibility (the “Seesaw Effect”). Antimicrob Agents Chemother 2010;54:3161-69.
283. Rubio A, Conrad M, Haselbeck RJ, G.C. K, Brown-Driver V, Finn J et al. Regulation of mprF by Antisense RNA Restores Daptomycin Susceptibility to Daptomycin-Resistant Isolates of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:364-67.
284. Quinn B, Hussain S, Malik M, Drlica K, Zhao X. Daptomycin inoculum effects and mutant prevention concentration with *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2007;60:1380-83.
285. Rose WE, Rybak MJ, Kaatz GW. Evaluation of daptomycin treatment of *Staphylococcus aureus* bacterial endocarditis: an in vitro and in vivo simulation using historical and current dosing strategies. J Antimicrob Chemother. 2007;60:334-40.
286. Silverman JA, Oliver N, Andrew T, Li T. Resistance Studies with Daptomycin. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1799-802.
287. Rose WE, Leonard SN, Rybak MJ. Evaluation of Daptomycin Pharmacodynamics and Resistance at Various Dosage Regimens against *Staphylococcus aureus* Isolates with Reduced Susceptibilities to Daptomycin in an In Vitro Pharmacodynamic Model with Simulated Endocardial Vegetations. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3061-67.
288. Firsov AA, Smirnova MV, Lubenko IY, Vostrov SN, Portnoy YA, Zinner SH. Testing the mutant selection window hypothesis with *Staphylococcus aureus* exposed to daptomycin and vancomycin in an in vitro dynamic model. J Antimicrob Chemother 2006;58:1185-92.
289. Entenza JM, Giddey M, Vouillamoz J, Moreillon P. In vitro prevention of the emergence of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus* and enterococci following combination with amoxicillin/clavulanic acid or ampicillin. International Journal of Antimicrobial Agents 2010;35:451-56.
290. Berti AD, Wergin JE, Girdaukas GG, Hetzel SJ, Sakoulas G, Rose WE. Altering the Proclivity towards Daptomycin Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Using Combination with Other Antibiotics. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:5046-53.
291. Hermsen ED, Hovde LB, Hotchkiss JR, Rotschafer JC. Increased killing of staphylococci and streptococci by daptomycin compared with cefazolin and vancomycin in an in vitro peritoneal dialysate model. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3764-67.
292. Tobudic S, Poeppl W, Kratzer C, Vychytil A, Burgmann H. Comparative in vitro antimicrobial activity of vancomycin, teicoplanin, daptomycin and ceftobiprole in four different peritoneal dialysis fluids. Eur J Clin Microbiol & Infect Dis 2012;31:1327-34.
293. Begic D, von Eiff C, Tsuji BT. Daptomycin pharmacodynamics against *Staphylococcus aureus* hemB mutants displaying the small colony variant phenotype. J Antimicrob Chemother 2009;63:977-81.
294. Baltch AL, Ritz WJ, Bopp LH, Michelsen PB, Smith RP. Antimicrobial activities of daptomycin, vancomycin, and oxacillin in human monocytes and of daptomycin in combination with gentamicin and/or rifampin in human monocytes and in broth against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1559-62.

295. Baltch AL, Ritz WJ, Bopp LH, Michelsen P, Smith RP. Activities of Daptomycin and Comparative Antimicrobials, Singly and in Combination, against Extracellular and Intracellular *Staphylococcus aureus* and Its Stable Small-Colony Variant in Human Monocyte-Derived Macrophages and in Broth. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1829-33.
296. Lamp KC, Rybak MJ, Bailey EM, Kaatz GW. In vitro pharmacodynamic effects of concentration, pH, and growth phase on serum bactericidal activities of daptomycin and vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2709-14.
297. Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G et al. Comparative Activities of Daptomycin, Linezolid, and Tigecycline against Catheter-Related Methicillin-Resistant Staphylococcus Bacteremic Isolates Embedded in Biofilm. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1656-60.
298. Smith K, Perez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. Int J Antimicrob Agents 2009;33:374-78.
299. Parra-Ruiz J, Vidaillac C, Rose WE, Rybak MJ. Activities of High-Dose Daptomycin, Vancomycin, and Moxifloxacin Alone or in Combination with Clarithromycin or Rifampin in a Novel In Vitro Model of *Staphylococcus aureus* Biofilm. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:4329-34.
300. Parra-Ruíz J, Bravo-Molina A, Pena-Monje A, Hernández-Quero J. Activity of linezolid and high-dose daptomycin, alone or in combination, in an in vitro model of *Staphylococcus aureus* biofilm. J Antimicrob Chemother 2012.
301. Roveta S, Marchese A, Schito GC. Activity of daptomycin on biofilms produced on a plastic support by Staphylococcus spp. International Journal of Antimicrobial Agents 2008;31:321-28.
302. Schaad HJ, Bento M, Lew DP, Vaudaux P. Evaluation of high-dose daptomycin for therapy of experimental *Staphylococcus aureus* foreign body infection. BMC Infect Dis 2006;6:74.
303. Laplante KL, Mermel LA. In vitro activity of daptomycin and vancomycin lock solutions on staphylococcal biofilms in a central venous catheter model. Nephrol Dial Transplant 2007;22:2239-46.
304. Stewart PS, Davison WM, Steenbergen JN. Daptomycin Rapidly Penetrates a Staphylococcus epidermidis Biofilm. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3505-507.
305. Cotroneo N, Harris R, Perlmutter N, Beveridge T, Silverman JA. Daptomycin Exerts Bactericidal Activity without Lysis of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2223-25.
306. English BK, Maryniw EM, Talati AJ, Meals EA. Diminished Macrophage Inflammatory Response to *Staphylococcus aureus* Isolates Exposed to Daptomycin versus Vancomycin or Oxacillin. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2225-27.
307. Grandgirard D, Oberson K, Buhlmann A, Gaumann R, Leib SL. Attenuation of Cerebrospinal Fluid Inflammation by the Nonbacteriolytic Antibiotic Daptomycin versus That by Ceftriaxone in Experimental Pneumococcal Meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1323-26.
308. Grandgirard D, Schurch C, Cottagnoud P, Leib SL. Prevention of Brain Injury by the Nonbacteriolytic Antibiotic Daptomycin in Experimental Pneumococcal Meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:2173-78.
309. Cottagnoud P, Pfister M, Acosta F, Cottagnoud M, Flatz L, Kuhn F et al. Daptomycin is highly efficacious against penicillin-resistant and penicillin- and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3928-33.
310. Stucki A, Cottagnoud M, Winkelmann V, Schaffner T, Cottagnoud P. Daptomycin Produces an Enhanced Bactericidal Activity Compared to Ceftriaxone, Measured by [3H]Choline Release in the Cerebrospinal Fluid, in Experimental Meningitis Due to a Penicillin-Resistant Pneumococcal Strain without Lysing Its Cell Wall. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:2249-52.
311. Denis G, Melchior B, Philipp A, Leib SL. Adjunctive daptomycin attenuates brain damage and hearing loss more efficiently than rifampicin in infant rat pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:4289-95.
312. Pultz NJ, Stiefel U, Donskey CJ. Effects of daptomycin, linezolid, and vancomycin on establishment of intestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci and extended-spectrum-beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in mice. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:3513-16.
313. Snydman DR, McDermott LA, Jacobus NV. Evaluation of in vitro interaction of daptomycin with gentamicin or beta-lactam antibiotics against *Staphylococcus aureus* and Enterococci by FIC index and timed-kill curves. J Chemother 2005;17:614-21.
314. Credito K, Lin G, Appelbaum PC. Activity of Daptomycin Alone and in Combination with Rifampin and Gentamicin against *Staphylococcus aureus* Assessed by Time-Kill Methodology. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1504-507.
315. Tsuji BT, Rybak MJ. Short-Course Gentamicin in Combination with Daptomycin or Vancomycin against *Staphylococcus aureus* in an In Vitro Pharmacodynamic Model with Simulated Endocardial Vegetations. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2735-45.
316. Scheetz M, Reddy P, Postelnick M, Flaherty J. In vivo synergy of daptomycin plus a penicillin agent for MRSA? J Antimicrob Chemother 2005;55:398-99.
317. Rand KH, Houck HJ. Synergy of Daptomycin with Oxacillin and Other {beta}-Lactams against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2871-75.
318. Debbia E, Pesce A, Schito GC. In vitro activity of LY146032 alone and in combination with other antibiotics against gram-positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:279-81.
319. Cilli F, Aydemir S, Tunger A. In vitro activity of daptomycin alone and in combination with various antimicrobials against Gram-positive cocci. J Chemother 2006;18:27-32.
320. Garrigos C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C et al. Efficacy of Daptomycin-Cloxacillin Combination in Experimental Foreign-Body Infection Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:3806-11.
321. Rose WE, Schulz LT, Andes D, Striker R, Berti AD, Hutson PR et al. Addition of Ceftaroline to Daptomycin after Emergence of Daptomycin-Nonsusceptible *Staphylococcus aureus* during Therapy Improves Antibacterial Activity. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:5296-302.
322. Miró JM, Entenza JM, Del RA, Velasco M, Castaneda X, Garcia de la MC et al. High-Dose Daptomycin Plus Fosfomycin Was Safe and Effective in Treating Methicillin-Susceptible (MSSA) and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Endocarditis: From

Bench to Bedside. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:4511-15.
323. Avery LM, Steed ME, Woodruff AE, Hasan M, Rybak MJ. Daptomycin Non-susceptible (DNS) Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) Vertebral Osteomyelitis Cases Complicated by Bacteremia Treated with High-Dose Daptomycin and Trimethoprim-Sulfamethoxazole. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:5990-93.
324. Steed ME, Werth BJ, Ireland CE, Rybak MJ. Evaluation of the Novel Combination of High-Dose Daptomycin plus Trimethoprim-Sulfamethoxazole against Daptomycin-Nonsusceptible Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Using an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model of Simulated Endocardial Vegetations. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:5709-14.
325. DeRyke CA, Sutherland C, Zhang B, Nicolau DP, Kuti JL. Serum Bactericidal Activities of High-Dose Daptomycin with and without Coadministration of Gentamicin against Isolates of *Staphylococcus aureus* and Enterococcus species. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3529-34.
326. LaPlante KL, Woodmansee S. Activities of Daptomycin and Vancomycin Alone and in Combination with Rifampin and Gentamicin against Biofilm-Forming Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates in an Experimental Model of Endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3880-86.
327. Miró JM, Gárcia-de-la-Maria C, Armero Y, Soy D, Moreno A, del Rio A et al. Addition of Gentamicin or Rifampin Does Not Enhance the Effectiveness of Daptomycin in Treatment of Experimental Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4172-77.
328. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Alder J, Eliopoulos CT. Efficacy of daptomycin in experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1714-18.
329. John AK, Baldoni D, Haschke M, Rentsch K, Schaerli P, Zimmerli W et al. Efficacy of Daptomycin in Implant-Associated Infection Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Importance of Combination with Rifampin. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:2719-24.
330. Lefebvre M, Jacqueline C, Amador G, Le M, V, Miegeville A, Potel G et al. Efficacy of daptomycin combined with rifampicin for the treatment of experimental meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) acute osteomyelitis. Int J Antimicrob Agents 2010;36:542-44
331. Garrigos C, Murillo O, Euba G, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C et al. Efficacy of Usual and High Doses of Daptomycin in Combination with Rifampin versus Alternative Therapies in Experimental Foreign-Body Infection by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:5251-56.
332. Saleh-Mghir A, Muller-Serieys C, Dinh A, Massias L, Cremieux AC. Adjunctive Rifampin Is Crucial to Optimizing Daptomycin Efficacy against Rabbit Prosthetic Joint Infection Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:4589-93.
333. Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF, Arbeit RD. Daptomycin Pharmacokinetics and Safety following Administration of Escalating Doses Once Daily to Healthy Subjects. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1318-23.
334. Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G. Pharmacokinetics and Tolerability of Daptomycin at Doses up to 12 Milligrams per Kilogram of Body Weight Once Daily in Healthy Volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3245-49.
335. Nguyen MH, Eells SJ, Tan J, Sheth CT, Omari B, Flores M et al. Prospective, Open-Label Investigation of the Pharmacokinetics of Daptomycin during Cardiopulmonary Bypass Surgery. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2499-505.
336. Bubalo JS, Munar MY, Cherala G, Hayes-Lattin B, Maziarz R. Daptomycin Pharmacokinetics in Adult Oncology Patients with Neutropenic Fever. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:428-34.
337. Dvorchik BH, Damphousse D. The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. J Clin Pharmacol 2005;45:48-56.
338. Pai MP, Norenberg JP, Anderson T, Goade DW, Rodvold KA, Telepak RA et al. Influence of morbid obesity on the single-dose pharmacokinetics of daptomycin. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:2741-47.
339. Hawkey PM. Pre-clinical experience with daptomycin. J Antimicrob Chemother 2008;62:iii7-14.
340. Lee BL, Sachdeva M, Chambers HF. Effect of protein binding of daptomycin on MIC and antibacterial activity. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:2505-8.
341. French GL. Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections--the potential role of daptomycin. J Antimicrob Chemother 2006;58:1107-17.
342. Tsuji BT, Leonard SN, Rhomberg PR, Jones RN, Rybak MJ. Evaluation of daptomycin, telavancin, teicoplanin, and vancomycin activity in the presence of albumin or serum. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;60:441-44.
343. Cafini F, Aguilar L, González N, Giménez MJ, Torrico M, Alou L et al. In vitro effect of the presence of human albumin or human serum on the bactericidal activity of daptomycin against strains with the main resistance phenotypes in Gram-positives. J Antimicrob Chemother 2007;59:1185-89.
344. Cha R, Rybak MJ. Influence of protein binding under controlled conditions on the bactericidal activity of daptomycin in an in vitro pharmacodynamic model. J Antimicrob Chemother 2004;54:259-62.
345. Torrico M, Aguilar L, Sevillano D, Giménez MJ, Alou L, González N et al. Activity of simulated serum concentrations of daptomycin versus vancomycin during the first 24h of treatment in the presence of physiological albumin concentrations against vancomycin-susceptible, -tolerant or -intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 2011;37:332-38.
346. Torrico M, Giménez MJ, González N, Alou L, Sevillano D, Cafini F et al. Bactericidal activity of daptomycin versus vancomycin in the presence of human albumin against vancomycin-susceptible but tolerant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) with daptomycin minimum inhibitory concentrations of 1-2microg/mL. Int J Antimicrob Agents 2010;35:131-37.
347. Oleson FB, Berman CL, Li AP. An evaluation of the P450 inhibition and induction potential of daptomycin in primary human hepatocytes. Chem Biol Interact 2004;150:137-47.
348. Lemaire S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Modulation of the cellular accumulation and intracellular activity of daptomycin towards phagocytized *Staphylococcus aureus* by the P-glycoprotein (MDR1) efflux transporter in human THP-1 macrophages and madin-darby canine kidney cells. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:2748-57.

349. Traunmuller F, Schintler MV, Metzler J, Spendel S, Mauric O, Popovic M et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. J Antimicrob Chemother 2010;65:1252-57.
350. Kim A, Suecof LA, Sutherland CA, Gao L, Kuti JL, Nicolau DP. In Vivo Microdialysis Study of the Penetration of Daptomycin into Soft Tissues in Diabetic versus Healthy Volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3941-46.
351. Wise R, Gee T, Andrews JM, Dvorchik B, Marshall G. Pharmacokinetics and Inflammatory Fluid Penetration of Intravenous Daptomycin in Volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:31-33.
352. Riser MS, Bland CM, Rudisill CN, Bookstaver PB. Cerebrospinal fluid penetration of high-dose daptomycin in suspected *Staphylococcus aureus* meningitis. Ann Pharmacother 2010;44:1832-35.
353. Egermann U, Stanga Z, Ramin A, Acosta F, Stucki A, Gerber P et al. Combination of Daptomycin plus Ceftriaxone Is More Active than Vancomycin plus Ceftriaxone in Experimental Meningitis after Addition of Dexamethasone. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3030-33.
354. Le J, Bookstaver PB, Rudisill CN, Hashem MG, Iqbal R, James CL et al. Treatment of Meningitis Caused by Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium: High-Dose and Combination Daptomycin Therapy. Ann Pharmacother 2010;44:2001-6.
355. Kullar R, Chin JN, Edwards DJ, Parker D, Coplin WM, Rybak MJ. Pharmacokinetics of Single-Dose Daptomycin in Patients with Suspected or Confirmed Neurological Infections. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3505-9.
356. Gerber P, Stucki A, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnoud P. Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in experimental meningitis. J Antimicrob Chemother 2006;57:720-23.
357. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. J Infect Dis 2005;191:2149-52.
358. Pertel P, Bernardo P, Fogarty C, Matthews P, Northland R, Benvenuto M et al. Effects of Prior Effective Therapy on the Efficacy of Daptomycin and Ceftriaxone for the Treatment of Community-Acquired Pneumonia. Clin Infect Dis 2008;46:1142-51.
359. Henken S, Bohling J, Martens-Lobenhoffer J, Paton JC, Ogunniyi AD, Briles DE et al. Efficacy Profiles of Daptomycin for Treatment of Invasive and Noninvasive Pulmonary Infections with Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:707-17.
360. Koplowicz Y, Schwartz B, Guglielmo B. Development of Daptomycin-Susceptible, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia during High-Dose Daptomycin Therapy. Clin Infect Dis 2009;49:1286-87.
361. Dvorchik B. Moderate liver impairment has no influence on daptomycin pharmacokinetics. J Clin Pharmacol. 2004;44:715-22.
362. Patel N, Cardone K, Grabe DW, Meola S, Hoy C, Manley H et al. Use of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles To Determine Optimal Administration of Daptomycin in Patients Receiving Standardized Thrice-Weekly Hemodialysis. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:1677-83.
363. Vilay AM, Grio M, Depestel DD, Sowinski KM, Gao L, Heung M et al. Daptomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis. Crit Care Med 2011;39:19-25.
364. Wenisch JM, Meyer B, Fuhrmann V, Saria K, Zuba C, Dittrich P et al. Multiple-dose pharmacokinetics of daptomycin during continuous venovenous haemodiafiltration. J Antimicrob Chemother 2012;67:977-83.
365. Bush LM, Boscia JA, Wendeler M, Pitsakis PG, Kaye D. In vitro postantibiotic effect of daptomycin (LY146032) against Enterococcus faecalis and methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1198-200.
366. Hanberger H, Nilsson LE, Maller R, Isaksson B. Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on Enterococcus faecalis and *Staphylococcus aureus* demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca2+ and albumin on these drugs. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1710-16.
367. Sauermann R, Rothenburger M, Graninger W, Joukhadar C. Daptomycin: A Review 4 Years after First Approval. Pharmacology 2007;81:79-91.
368. Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:63-68.
369. Louie A, Kaw P, Liu W, Jumbe N, Miller MH, Drusano GL. Pharmacodynamics of Daptomycin in a Murine Thigh Model of *Staphylococcus aureus* Infection. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:845-51.
370. Dandekar PK, Tessier PR, Williams P, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacodynamic profile of daptomycin against Enterococcus species and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model. J Antimicrob Chemother 2003;52:405-11.
371. Bowker KE, Noel AR, MacGowan AP. Comparative antibacterial effects of daptomycin, vancomycin and teicoplanin studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection. J Antimicrob Chemother 2009;64:1044-51.
372. Bhavnani S, Rubino C, Ambrose P, Drusano G. Daptomycin Exposure and the Probability of Elevations in the Creatine Phosphokinase Level: Data from a Randomized Trial of Patients with Bacteremia and Endocarditis. Clin Infect Dis 2010;50:1568-74.
373. Enoch DA, Bygott JM, Daly ML, Karas JA. Daptomycin. J Infect 2007;55:205-13.
374. Hayes D, Jr., Anstead MI, Kuhn RJ. Eosinophilic pneumonia induced by daptomycin. J Infect 2007;54:e211-e213.
375. Cobb E, Kimbrough RC, Nugent KM, Phy MP. Organizing pneumonia and pulmonary eosinophilic infiltration associated with daptomycin. Ann Pharmacother 2007;41:696-701.
376. Miller B, Gray A, LeBlanc T, Sexton D, Martin A, Slama T. Acute Eosinophilic Pneumonia Secondary to Daptomycin: A Report of Three Cases. Clin Infect Dis 2010;50:e63-e68.
377. Kim PW, Sorbello AF, Wassel RT, Pham TM, Tonning JM, Nambiar S. Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and US FDA adverse event reporting system reports. Drug Saf 2012;35:447-57.
378. Chakraborty A, Roy S, Loeffler J, Chaves RL. Comparison of the pharmacokinetics, safety and tolerability of daptomycin in healthy adult volunteers following intravenous administration by 30 min infusion or 2 min injection. J Antimicrob Chemother 2009;64:151-58.
379. Moise PA, Hershberger E, Amodio-Groton MI, Lamp KC. Safety and clinical outcomes when utilizing high-dose (> or =8 mg/kg) daptomycin therapy. Ann Pharmacother 2009;43:1211-19.
380. Figueroa D, Mangini E, Amodio-Groton M, Vardianos B, Melchert A, Fana C et al. Safety of High-Dose Intravenous Daptomycin

Treatment: Three-Year Cumulative Experience in a Clinical Program. Clin Infect Dis 2009;49:177-80.

381. Vidaillac C, Steed ME, Rybak MJ. Impact of Dose De-Escalation and Escalation on Daptomycin's Pharmacodynamics against Clinical Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates in an In Vitro Model. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2160-65.
382. Bassetti M, Nicco E, Ginocchio F, Ansaldi F, de Florentiis D, Viscoli C. High-dose daptomycin in documented *Staphylococcus aureus* infections. International Journal of Antimicrobial Agents. 2010;36:459-61.
383. Lichterfeld M, Ferraro MJ, Davis BT. High-dose daptomycin for the treatment of endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* with intermediate susceptibility to glycopeptides. Int J Antimicrob Agents 2010;35:96.
384. Wu G, Abraham T, Rapp J, Vastey F, Saad N, Balmir E. Daptomycin: evaluation of a high-dose treatment strategy. Int J Antimicrob Agents 2011;38:192-96.
385. Beauchamp D, Pellerin M, Gourde P, Pettigrew M, Bergeron MG. Effects of daptomycin and vancomycin on tobramycin nephrotoxicity in rats. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:139-47.
386. Wood CA, Finkbeiner HC, Kohlhepp SJ, Kohnen PW, Gilbert DN. Influence of daptomycin on staphylococcal abscesses and experimental tobramycin nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1280-85.
387. Thibault N, Grenier L, Simard M, Bergeron MG, Beauchamp D. Attenuation by daptomycin of gentamicin-induced experimental nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1027-35.
388. Gurnani K, Khouri H, Couture M, Bergeron MG, Beauchamp D, Carrier D. Molecular basis of the inhibition of gentamicin nephrotoxicity by daptomycin; an infrared spectroscopic investigation. Biochim Biophys Acta 1995;1237:86-94.
389. Marco F, Garcia de la Maria C, Armero Y, Amat E, Soy D, Moreno A et al. Daptomycin Is Effective in Treatment of Experimental Endocarditis Due to Methicillin-Resistant and Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2538-43.
390. Cantoni L, Glauser MP, Bille J. Comparative efficacy of daptomycin, vancomycin, and cloxacillin for the treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis in rats and role of test conditions in this determination. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:2348-53.
391. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Vardakas KZ. Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. J Antimicrob Chemother 2007;60:7-19.
392. Van Praagh ADG, Li T, Zhang S, Arya A, Chen L, Zhang XX et al. Daptomycin Antibiotic Lock Therapy in a Rat Model of Staphylococcal Central Venous Catheter Biofilm Infections. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:4081-89.
393. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2004;38:1673-81.
394. Krige JE, Lindfield K, Friedrich L, Otradovec C, Martone WJ, Katz DE et al. Effectiveness and duration of daptomycin therapy in resolving clinical symptoms in the treatment of complicated skin and skin structure infections. Curr Med Res Opin 2007;23:2147-56.
395. Quist SR, Fierlbeck G, Seaton RA, Loeffler J, Chaves RL. Comparative randomised clinical trial against glycopeptides supports the use of daptomycin as first-line treatment of complicated skin and soft-tissue infections. Int J Antimicrob Agents 2012;39:90-91.
396. Jobson S, Moise PA, Eskandarian R. Retrospective Observational Study Comparing Vancomycin Versus Daptomycin as Initial Therapy for *Staphylococcus aureus* Infections. Clin Ther 2011;33:1391-99.
397. Owens RC, Jr., Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Postmarketing clinical experience in patients with skin and skin-structure infections treated with daptomycin. Am J Med 2007;120 suppl 1:S6-S12.
398. Chamberlain RS, Culshaw DL, Donovan BJ, Lamp KC. Daptomycin for the treatment of surgical site infections. Surgery 2009;146:316-24.

399a. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. J Antimicrob Chemother 2005;55:240-45.

399b. Katz DE, Lindfield KC, Steenbergen NJ, et al. A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. Int J Clin Pract 2008; 62: 1455-64.

400. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Papagelopoulos PJ. Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence. Int J Antimicrob Agents 2007;30:202-9.
401. Holtom PD, Zalavras CG, Lamp KC, Park N, Friedrich LV. Clinical experience with daptomycin treatment of foot or ankle osteomyelitis: a preliminary study. Clin Orthop Relat Res 2007;461:35-39.
402. Burdette SD. Daptomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections of the spine. Spine J 2009;9:e5-e8.
403. Forrest GN, Donovan BJ, Lamp KC, Friedrich LV. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with documented gram-positive septic arthritis. Ann Pharmacother 2008;42:213-17.
404. Burns CA. Daptomycin-rifampin for a recurrent MRSA joint infection unresponsive to vancomycin-based therapy. Scand J Infect Dis 2006;38:133-36.
405. Antony SJM, Angelos E, Stratton CWM. Clinical Experience With Daptomycin in Patients With Orthopedic-Related Infections. Infect Dis Clin Pract 2006;14:144-49.
406. Lamp KC, Friedrich LV, Mendez-Vigo L, Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. Am J Med 2007;120 suppl 1:S13-S20.
407. Crompton JA, North DS, McConnell SA, Lamp KC. Safety and efficacy of daptomycin in the treatment of osteomyelitis: results from the CORE Registry. J Chemother 2009;21:414-20.
408. Lalani T, Boucher HW, Cosgrove SE, Fowler VG, Kanafani ZA, Vigliani GA et al. Outcomes with daptomycin versus standard therapy for osteoarticular infections associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2008;61:177-82.
409. Moenster RP, Linneman TW, Finnegan PM, McDonald JR. Daptomycin Compared to Vancomycin for the Treatment of Osteomyelitis: A Single-Center, Retrospective Cohort Study. Clin Ther 2012;34:1521-27.
410. Gallagher JC, Huntington JA, Culshaw D, McConnell SA, Yoon M, Berbari E. Daptomycin Therapy for Osteomyelitis: A Retrospective Study. BMC Infect Dis 2012;12:133.
411. Byren I, Rege S, Campanaro E, Yankelev S, Anastasiou D, Kuropatkin G et al. Safety and Efficacy of Daptomycin Vs. Standard-of-Care Therapy for the Management of Patients With Osteomyelitis

Associated With Prosthetic Devices Undergoing Two-Stage Revision Arthroplasty: a Randomized Controlled Trial. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:5626-32.

412. Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2006;355:653-65.
413. Rehm SJ, Boucher H, Levine D, Campion M, Eisenstein BI, Vigliani GA et al. Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. J Antimicrob Chemother 2008;62:1413-21.
414. McCalla C, Smyth DS, Robinson DA, Steenbergen J, Luperchio SA, Moise PA et al. Microbiological and Genotypic Analysis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3441-43.
415. Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Daptomycin in the treatment of bacteremia. Am J Med 2007;120 suppl 1:S21-S27.
416. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. Am J Med 2007;120 suppl 1:S28-S33.
417. Segreti JA, Crank CW, Finney MS. Daptomycin for the treatment of gram-positive bacteremia and infective endocarditis: a retrospective case series of 31 patients. Pharmacotherapy 2006;26:347-52.
418. Sakoulas G, Brown J, Lamp KC, Friedrich LV, Lindfield KC. Clinical outcomes of patients receiving daptomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections and assessment of clinical factors for daptomycin failure: A retrospective cohort study utilizing the Cubicin« Outcomes Registry and Experience. Clin Ther 2009;31:1936-45.
419. Mohan SS, McDermott BP, Cunha BA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic aortic valve endocarditis with paravalvular abscess treated with daptomycin. Heart Lung J Acute Crit Care 2005;34:69-71.
420. Das I, Saluja T, Steeds R. Use of daptomycin in complicated cases of infective endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:807-12.
421. Cunha BA, Eisenstein LE, Hamid NS. Pacemaker-induced *Staphylococcus aureus* mitral valve acute bacterial endocarditis complicated by persistent bacteremia from a coronary stent: Cure with prolonged/high-dose daptomycin without toxicity. Heart Lung J Acute Crit Care 2005;35:207-11.
422. Ardura MI, Mejias A, Katz KS, Revell P, McCracken GH, Jr., Sanchez PJ. Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:1128-32.
423. Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M, Caianiello C, Mattucci I, Pinto D et al. High-Dose Daptomycin for Cardiac Implantable Electronic Device-Related Infective Endocarditis. Clin Infect Dis 2012;54:347-54.
424. Chaftari AM, Hachem R, Mulanovich V, Chemaly RF, Adachi J, Jacobson K et al. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. Int J Antimicrob Agents 2010;36:182-86.
425. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin Versus Vancomycin for Bloodstream Infections Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* With a High Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration: A Case-Control Study. Clin Infect Dis 2012;54:51-58.
426. Lee DH, Palermo B, Chowdhury M. Successful Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Meningitis with Daptomycin. Clin Infect Dis 2008;47:588-90.
427. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Kastoris AC, Kapaskelis A, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive non-urinary isolates to fosfomycin. I J Antimicrob Agents 2010;35:497-99.
428. Gobernado M. [Fosfomycin]. Rev Esp Quimioter 2003;16:15-40.
429. Falagas M, Giannopoulou K, Kokolakis G, Rafailidis P. Reviews Of Anti-infective Agents: Fosfomycin: Use Beyond Urinary Tract and Gastrointestinal Infections. Clin Infect Dis 2008;46:1069-77.
430. Sauermann R, Schwameis R, Fille M, Camuz Ligios ML, Zeitlinger M. Cerebrospinal fluid impairs antimicrobial activity of fosfomycin in vitro. J Antimicrob Chemother 2009;64:821-23.
431. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: an old, new friend? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:127-42.
432. Tang HJ, Chen CC, Cheng KC, Toh HS, Su BA, Chiang SR et al. In vitro efficacy of fosfomycin-containing regimens against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in biofilms. J Antimicrob Chemother 2012;67:944-50.
433. Debbia E, Varaldo PE, Schito GC. In vitro activity of imipenem against enterococci and staphylococci and evidence for high rates of synergism with teicoplanin, fosfomycin, and rifampin. Antimicrob Agents Chemother 1986;30:813-15.
434. Utsui Y, Ohya S, Magaribuchi T, Tajima M, Yokota T. Antibacterial activity of cefmetazole alone and in combination with fosfomycin against methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1986;30:917-22.
435. Zeitlinger MA, Marsik C, Georgopoulos A, Müller M, Heinz G, Joukhadar C. Target site bacterial killing of cefpirome and fosfomycin in critically ill patients. Int J Antimicrob Agents 2003;21:562-67.
436. Sahuquillo Arce JM, Colombo GE, Gil BA, Ortiz ER, Canton E, Gobernado M. In vitro activity of linezolid in combination with doxycycline, fosfomycin, levofloxacin, rifampicin and vancomycin against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. Rev Esp Quimioter 2006;19:252-57.
437. Grif K, Dierich MP, Pfaller K, Miglioli PA, Allerberger F. In vitro activity of fosfomycin in combination with various antistaphylococcal substances. J Antimicrob Chemother 2001;48:209-17.
438. Weber P, Boussougant Y, Ichou F, Dutoit C, Carbon C. Bactericidal effect of ofloxacin alone and combined with fosfomycin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* in vitro and in sera from volunteers. J Antimicrob Chemother 1987;20:839-47.
439. Rodriguez A, Vicente MV, Olay T. Single- and combination-antibiotic therapy for experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:1444-45.
440. Thauvin C, Lemeland JF, Humbert G, Fillastre JP. Efficacy of pefloxacin-fosfomycin in experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:919-21.
441. Morikawa K, Nonaka M, Yoshikawa Y, Torii I. Synergistic effect of fosfomycin and arbekacin on a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-induced biofilm in a rat model. Int J Antimicrob Agents 2005;25:44-50.
442. Hoger PH, Seger RA, Schaad UB, Hitzig WH. Chronic granulomatous

disease: uptake and intracellular activity of fosfomycin in granulocytes. Pediatr Res 1985;19:38-44.
443. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. Int J Infect Dis 2011;15:e732-e739.
444. Poeppl W, Tobudic S, Lingscheid T, Plasenzotti R, Kozakowski N, Lagler H et al. Daptomycin, Fosfomycin, or Both for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis in an Experimental Rat Model. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:4999-5003.
445. Poeppl W, Tobudic S, Lingscheid T, Plasenzotti R, Kozakowski N, Georgopoulos A et al. Efficacy of Fosfomycin in Experimental Osteomyelitis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:931-33.
446. Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C, Kugler SA, Maier A, Dittrich P et al. Extracellular concentrations of fosfomycin in lung tissue of septic patients. J Antimicrob Chemother 2010;65:995-98.
447. Sauermann R, Karch R, Langenberger H, Kettenbach J, Mayer-Helm B, Petsch M et al. Antibiotic abscess penetration: fosfomycin levels measured in pus and simulated concentration-time profiles. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4448-54.
448. Gattringer R, Meyer B, Heinz G, Guttmann C, Zeitlinger M, Joukhadar C et al. Single-dose pharmacokinetics of fosfomycin during continuous venovenous haemofiltration. J Antimicrob Chemother 2006;58:367-371.
449. Joukhadar C, Klein N, Dittrich P, Zeitlinger M, Geppert A, Skhirtladze K et al. Target site penetration of fosfomycin in critically ill patients. J Antimicrob Chemother 2003;51:1247-52.
450. Legat FJ, Maier A, Dittrich P, Zenahlik P, Kern T, Nuhsbaumer S et al. Penetration of fosfomycin into inflammatory lesions in patients with cellulitis or diabetic foot syndrome. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:371-74.
451. Schintler MV, Traunmuller F, Metzler J, Kreuzwirt G, Spendel S, Mauric O et al. High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. J Antimicrob Chemother 2009;64:574-78.
452. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. J Antimicrob Chemother 2004;53:848-52.
453. Forestier F, Salvanet-Bouccara A, Leveques D, Junes P, Rakotondrainy C, Dublanchet A et al. Ocular penetration kinetics of fosfomycin administered as a one-hour infusion. Eur J Ophthalmol 1996;6:137-42.
454. Sicilia T, Estevez E, Rodriguez A. Fosfomycin penetration into the cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. Chemotherapy 1981;27:405-13.
455. Wagner C, Sauermann R, Joukhadar C. Principles of Antibiotic Penetration into Abscess Fluid. Pharmacology 2006;78:1-10.
456. Florent A, Chichmanian RM, Cua E, Pulcini C. Adverse events associated with intravenous fosfomycin. Int J Antimicrob Agents 2011;37:82-83.
457. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. Int J Antimicrob Agents 2009;34:506-15.
458. Meissner A, Haag R, Rahmanzadeh R. Adjuvant fosfomycin medication in chronic osteomyelitis. Infection 1989;17:146-51.
459. Corti N, Sennhauser FH, Stauffer UG, Nadal D. Fosfomycin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis. Arch Dis Child 2003;88:512-16.
460. Jones RN, Ross JE, Fritsche TR, Sader HS. Oxazolidinone susceptibility patterns in 2004: report from the Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program assessing isolates from 16 nations. J Antimicrob Chemother 2006;57:279-87.
461. Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. In vitro activity of linezolid against key gram-positive organisms isolated in the united states: results of the LEADER 2004 surveillance program. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:5024-32.
462. Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, Ross JE. LEADER surveillance program results for 2006: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from the United States (50 medical centers). Diagn Microbiol Infect Dis. 2007;59:309-17.
463. Jones RN, Ross JE, Castanheira M, Mendes RE. United States resistance surveillance results for linezolid (LEADER Program for 2007). Diagn Microbiol Infect Dis 2008;62:416-26.
464. Dowzicky MJ, Chmelarová E. Global in vitro activity of tigecycline and linezolid against Gram-positive organisms collected between 2004 and 2009. International Journal of Antimicrobial Agents. 2011;37:562-66.
465. Jones RN, Farrell DJ, Sader HS. Comparative activity of linezolid against respiratory tract infection isolates of *Staphylococcus aureus*: an 11-year report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. International Journal of Antimicrobial Agents 2011;37:584-85.
466. Biedenbach DJ, Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Jones RN. Stability of linezolid activity in an era of mobile oxazolidinone resistance determinants: results from the 2009 Zyvox® Annual Appraisal of Potency and Spectrum program. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;68:459-67.
467. Jones RN, Kohno S, Ono Y, Ross JE, Yanagihara K. ZAAPS International Surveillance Program (2007) for linezolid resistance: results from 5591 Gram-positive clinical isolates in 23 countries. DiagnMicrobiol Infect Dis 2009;64:191-201.
468. Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Culebras E, Gomez M, Lopez F. Antimicrobial resistance surveillance: VIRA STUDY 2006. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;24:617-28.
469. Wiederhold NP, Coyle EA, Raad II, Prince RA, Lewis RE. Antibacterial activity of linezolid and vancomycin in an in vitro pharmacodynamic model of gram-positive catheter-related bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2005;55:792-95.
470. Fernandez-Barat LM, Ferrer MM, Sierra JMP, Soy DP, Guerrero LP, Vila JP et al. Linezolid limits burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in biofilm of tracheal tubes. Crit Care Med 2012;40:2385-89.
471. Gunderson BW, Ibrahim KH, Peloquin CA, Hovde LB, Rotschafer JC. Comparison of Linezolid Activities under Aerobic and Anaerobic Conditions against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:398-99.
472. Sandberg A, Jensen KS, Baudoux P, Van Bambeke F, Tulkens PM, Frimodt-Moller N. Intra- and extracellular activity of linezolid against *Staphylococcus aureus* in vivo and in vitro. J Antimicrob Chemother 2010;65:962-73.
473. Bernardo K, Pakulat N, Fleer S, Schnaith A, Utermohlen O, Krut O et al. Subinhibitory Concentrations of Linezolid Reduce *Staphylo-*

coccus aureus Virulence Factor Expression. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:546-55.

474. Karau MJ, Tilahun AY, Schmidt SM, Clark CR, Patel R, Rajagopalan G. Linezolid Is Superior to Vancomycin in Experimental Pneumonia Caused by Superantigen-Producing *Staphylococcus aureus* in HLA Class II Transgenic Mice. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:5401-5.
475. Yoshizawa S, Tateda K, Saga T, Ishii Y, Yamaguchi K. Virulence-Suppressing Effects of Linezolid on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Possible Contribution to Early Defervescence. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:1744-48.
476. Yanagihara K, Kihara R, Araki N, Morinaga Y, Seki M, Izumikawa K et al. Efficacy of linezolid against Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a mouse model of haematogenous pulmonary infection. International Journal of Antimicrobial Agents 2009;34:477-81.
477. Long KS, Vester B. Resistance to Linezolid Caused by Modifications at Its Binding Site on the Ribosome. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:603-12.
478. Boak LM, Li J, Rayner CR, Nation RL. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Factors Influencing Emergence of Resistance to Linezolid in an In Vitro Model. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1287-92.
479. Besier S, Ludwig A, Zander J, Brade V, Wichelhaus TA. Linezolid Resistance in *Staphylococcus aureus*: Gene Dosage Effect, Stability, Fitness Costs, and Cross-Resistances. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1570-72.
480. Ikeda-Dantsuji Y, Hanaki H, Nakae T, Takesue Y, Tomono K, Honda J et al. Emergence of Linezolid-Resistant Mutants in a Susceptible-Cell Population of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2466-68.
481. Tsakris A, Pillai SK, Gold HS, Thauvin-Eliopoulos C, Venkataraman L, Wennersten C et al. Persistence of rRNA operon mutated copies and rapid re-emergence of linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2007;60:649-51.
482. Morales G, Picazo J, Baos E, Candel F, Arribi A, Pel+íez B et al. Resistance to Linezolid Is Mediated by the cfr Gene in the First Report of an Outbreak of Linezolid-Resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2010;50:821-25.
483. Arias CA, Vallejo M, Reyes J, Panesso D, Moreno J, Castaneda E et al. Clinical and microbiological aspects of linezolid resistance mediated by the cfr gene encoding a 23S rRNA methyltransferase. J Clin Microbiol 2008;46:892-96.
484. Mendes RE, Deshpande LM, Castanheira M, Dipersio J, Saubolle MA, Jones RN. First Report of cfr-Mediated Resistance to Linezolid in Human Staphylococcal Clinical Isolates Recovered in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2244-46.
485. Perez-Jorge C, Isea-Pena MC, Heili S, Esteban J. Spread of cfr gene among staphylococci conferring resistance to linezolid in a patient under treatment. J Antibiot (Tokyo) 2012;65:151-52.
486. LaMarre JM, Locke JB, Shaw KJ, Mankin AS. Low Fitness Cost of the Multidrug Resistance Gene cfr. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:3714-19.
487. Locke JB, Hilgers M, Shaw KJ. Mutations in Ribosomal Protein L3 Are Associated with Oxazolidinone Resistance in Staphylococci of Clinical Origin. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:5275-78.
488. Ba BB, Arpin C, Bikie Bi Nso B, Dubois V, Saux MC, Quentin C. Activity of Linezolid in an In Vitro Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model Using Different Dosages and *Staphylococcus aureus* and Enterococcus faecalis Strains with and without a Hypermutator Phenotype. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1443-52.
489. O'Neill AJ, Chopra I. Insertional inactivation of mutS in *Staphylococcus aureus* reveals potential for elevated mutation frequencies, although the prevalence of mutators in clinical isolates is low. J Antimicrob Chemother. 2002;50:161-69.
490. Prunier AL, Malbruny B, Laurans M, Brouard J, Duhamel JF, Leclercq R. High Rate of Macrolide Resistance in *Staphylococcus aureus* Strains from Patients with Cystic Fibrosis Reveals High Proportions of Hypermutable Strains. J Infect Dis 2003;187:1709-16.
491. Sweeney MT, Zurenko GE. In vitro activities of linezolid combined with other antimicrobial agents against Staphylococci, Enterococci, Pneumococci, and selected gram-negative organisms. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1902-6.
492. Soriano A, Jurado A, Marco F, Almela M, Ortega M, Mensa J. In vitro activity of linezolid, moxifloxacin, levofloxacin, clindamycin and rifampin, alone and in combination, against *Staphylococcus aureus* and Staphylococcus epidermidis. Rev Esp Quimioter 2005;18:168-72.
493. Grohs P, Kitzis MD, Gutmann L. In Vitro Bactericidal Activities of Linezolid in Combination with Vancomycin, Gentamicin, Ciprofloxacin, Fusidic Acid, and Rifampin against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:418-20.
494. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miegeville AF, Donnio PY, Bugnon D et al. In vitro activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods. J Antimicrob Chemother 2003;51:857-64.
495. Singh SR, Bacon AE, III, Young DC, Couch KA. In Vitro 24-Hour Time-Kill Studies of Vancomycin and Linezolid in Combination versus Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4495-97.
496. Chiang FY, Climo M. Efficacy of Linezolid Alone or in Combination with Vancomycin for Treatment of Experimental Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3002-4.
497. Ribes S, Pachón-Ibañez ME, Domínguez MA, Fernández R, Tubau F, Ariza J et al. In vitro and in vivo activities of linezolid alone and combined with vancomycin and imipenem against *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:1361-67.
498. Jacqueline C, Asseray N, Batard E, Mabecque VL, Kergueris MF, Dube L et al. In vivo efficacy of linezolid in combination with gentamicin for the treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 2004;24:393-96.
499. Baldoni D, Haschke M, Rajacic Z, Zimmerli W, Trampuz A. Linezolid Alone or Combined with Rifampin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Experimental Foreign-Body Infection. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1142-48.
500. Tsaganos T, Skiadas I, Koutoukas P, Adamis T, Baxevanos N, Tzepi I et al. Efficacy and pharmacodynamics of linezolid, alone and in combination with rifampicin, in an experimental model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. J Antimicrob Chemother 2008;62:381-83.
501. Miller K, O'Neill AJ, Wilcox MH, Ingham E, Chopra I. Delayed Development of Linezolid Resistance in *Staphylococcus aureus* following

Exposure to Low Levels of Antimicrobial Agents. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1940-44.

502. Jacqueline C, Caillon J, Grossi O, Le M, V, Miegeville AF, Bugnon D et al. In Vitro and In Vivo Assessment of Linezolid Combined with Ertapenem: a Highly Synergistic Combination against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2547-49.
503. Jacqueline C, Navas D, Batard E, Miegeville AF, Le M, V, Kergueris MF et al. In vitro and in vivo synergistic activities of linezolid combined with subinhibitory concentrations of imipenem against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:45-51.
504. Beringer P, Nguyen M, Hoem N, Louie S, Gill M, Gurevitch M et al. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of linezolid in hospitalized patients given enteral feedings. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:3676-81.
505a. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. J Antimicrob Chemother 2011;66:iv7-iv15.
505b. Plock N, Buerger C, Joukhadar C, Kljucar S, and Kloft C. Does Linezolid Inhibit Its Own Metabolism?—Population Pharmacokinetics As a Tool to Explain the Observed Nonlinearity in Both Healthy Volunteers and Septic Patients. Drug Metabol Dispos 2007; 35: 1816-23.
506. Pea F, Furlanut M, Cojutti P, Cristini F, Zamparini E, Franceschi L et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:4605-10.
507. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Ottaviano A, Pecile P et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. Int J Antimicrob Agents. 2008;31:122-29.
508. Whitehouse T, Cepeda JA, Shulman R, Aarons L, Nalda-Molina R, Tobin C et al. Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill. J Antimicrob Chemother 2005;55:333-40.
509. Dehghanyar P, Burger C, Zeitlinger M, Islinger F, Kovar F, Muller M et al. Penetration of linezolid into soft tissues of healthy volunteers after single and multiple doses. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2367-71.
510. Stein GE, Schooley SL, Peloquin CA, Kak V, Havlichek DH, Citron DM et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulitis. Ann Pharmacother 2005;39:427-32.
511. Gebhart BC, Barker BC, Markewitz BA. Decreased serum linezolid levels in a critically ill patient receiving concomitant linezolid and rifampin. Pharmacotherapy 2007;27:476-79.
512. Hoyo I, Pastor JM, Garcia-Ramiro S, Climent C, Brunet M, Cuesta M et al. Decreased serum linezolid concentrations in two patients receiving linezolid and rifampicin due to bone infections. Scand J Infect Dis 2012;44:548-50.
513. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. J Antimicrob Chemother 2012;67:2034-42.
514. Egle H, Trittler R, Kummerer K, Lemmen SW. Linezolid and rifampin: Drug interaction contrary to expectations? Clin Pharmacol Ther 2005;77:451-53.
515. Gandelman K, Zhu T, Fahmi OA, Glue P, Lian K, Obach RS et al. Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: in silico and in vitro approaches to explain its mechanism. J Clin Pharmacol 2011;51:229-36.
516. Bolhuis MS, van Altena R, Uges DRA, van der Werf TS, Kosterink JGW, Alffenaar JW. Clarithromycin Significantly Increases Linezolid Serum Concentrations. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:5418-19.
517. Buerger C, Plock N, Dehghanyar P, Joukhadar C, Kloft C. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2455-63.
518. Thallinger C, Buerger C, Plock N, Kljucar S, Wuenscher S, Sauermann R et al. Effect of severity of sepsis on tissue concentrations of linezolid. J Antimicrob Chemother 2008;61:173-76.
519. Stein GE, Schooley S, Peloquin CA, Missavage A, Havlichek DH. Linezolid tissue penetration and serum activity against strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility in diabetic patients with foot infections. J Antimicrob Chemother 2007;60:819-23.
520. Traunmüller F, Schintler MV, Spendel S, Popovic M, Mauric O, Scharnagl E et al. Linezolid concentrations in infected soft tissue and bone following repetitive doses in diabetic patients with bacterial foot infections. Int J Antimicrob Agents 2010;36:84-86.
521. Majcher-Peszynska J, Haase G, Sass M, Mundkowski R, Pietsch A, Klammt S et al. Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:1093-100.
522. Wiskirchen DE, Shepard A, Kuti JL, Nicolau DP. Determination of Tissue Penetration and Pharmacokinetics of Linezolid in Patients with Diabetic Foot Infections Using In Vivo Microdialysis. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:4170-75.
523. Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Koller M. Linezolid Penetration into Bone and Joint Tissues Infected with Methicillin-Resistant Staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3964-66.
524. De Bels D, Garcia-Filoso A, Jeanmaire M, Preseau T, Miendje D, V, Devriendt J. Successful treatment with linezolid of septic shock secondary to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* arthritis. J Antimicrob Chemother 2005;55:812-13.
525. Lovering AM, Zhang J, Bannister GC, Lankester BJ, Brown JH, Narendra G et al. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. J Antimicrob Chemother 2002;50:73-77.
526. Boselli E, Breilh D, Rimmele T, Djabarouti S, Toutain J, Chassard D et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2005;33:1529-33.
527. Boselli E, Breilh D, Caillault-Sergent A, Djabarouti S, Guillaume C, Xuereb F et al. Alveolar diffusion and pharmacokinetics of linezolid administered in continuous infusion to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. J Antimicrob Chemother 2012;67:1207-10.
528. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R. Intrapulmonary penetration of linezolid. J Antimicrob Chemother. 2003;51:1431-34.
529. Conte JE, Jr., Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1475-80.
530. Pea F, Viale P, Lugano M, Baccarani U, Pavan F, Tavio M et al. Biliary penetration and pharmacodynamic exposure of linezolid in liver transplant patients. J Antimicrob Chemother 2009;63:167-69.

531. Prydal JI, Jenkins DR, Lovering A, Watts A. The pharmacokinetics of linezolid in the non-inflamed human eye. Br J Ophthalmol 2005;89:1418-19.
532. Vazquez EG, Mensa J, López Y, Couchard PD, Soy D, Fontenla JR et al. Penetration of linezolid into the anterior chamber (aqueous humor) of the human eye after intravenous administration. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:670-672.
533. Fiscella RG, Lai WW, Buerk B, Khan M, Rodvold KA, Pulido JS et al. Aqueous and vitreous penetration of linezolid (Zyvox) after oral administration. Ophthalmology 2004;111:1191-95.
534. Horcajada JP, Atienza R, Sarasa M, Soy D, Adan A, Mensa J. Pharmacokinetics of linezolid in human non-inflamed vitreous after systemic administration. J Antimicrob Chemother 2009;63:550-52.
535. Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, Anagnostaki M, Boutzouka E, Panidis D et al. Serum and Cerebrospinal Fluid Concentrations of Linezolid in Neurosurgical Patients. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3971-76.
536. Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, Broessner G, Helbok R, Lackner P et al. Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Neurointensive Care Patients with Staphylococcal Ventriculitis Associated with External Ventricular Drains. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:379-82.
537. Tsona A, Metallidis S, Foroglou N, Selviaridis P, Chrysanthidis T, Lazaraki G et al. Linezolid penetration into cerebrospinal fluid and brain tissue. J Chemother 2010;22:17-19.
538. Viaggi B, Di PA, Danesi R, Polillo M, Ciofi L, Del TM et al. Linezolid in the central nervous system: Comparison between cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics. Scand J Infect Dis 2011;43:721-27.
539. Villani P, Regazzi MB, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:936-37.
540. Tsuji Y, Hiraki Y, Matsumoto K, Mizoguchi A, Sadoh S, Kobayashi T et al. Pharmacokinetics and protein binding of linezolid in cerebrospinal fluid and serum in a case of post-neurosurgical bacterial meningitis. Scand J Infect Dis 2011;43:982-85.
541. Di PA, Malacarne P, Guidotti E, Danesi R, Del TM. Pharmacological issues of linezolid: an updated critical review. Clin Pharmacokinet 2010;49:439-47.
542. Swoboda S, Ober M, Lichtenstern C, Saleh S, Schwenger V, Sonntag HG et al. Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:291-98.
543. Dong H, Wang X, Dong Y, Lei J, Li H, You H et al. Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill Intensive Care Unit patients. Int J Antimicrob Agents 2011;38:296-300.
544. Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, Birmingham MC, Schentag JJ. Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:548-53.
545. Tsuji Y, Hiraki Y, Mizoguchi A, Hayashi W, Kamohara R, Kamimura H et al. Pharmacokinetics of repeated dosing of linezolid in a hemodialysis patient with chronic renal failure. J Infect Chemother 2008;14:156-60.
546. Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. Int J Antimicrob Agents 2010;36:179-81.
547. Tsuji Y, Hiraki Y, Matsumoto K, Mizoguchi A, Kobayashi T, Sadoh S et al. Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction. J Infect Chemother 2011;17:70-75.
548. Lovering AM, Le Floch R, Hovsepian L, Stephanazzi J, Bret P, Birraux G et al. Pharmacokinetic evaluation of linezolid in patients with major thermal injuries. J Antimicrob Chemother 2009;63:553-59.
549. Keel RA, Schaeftlein A, Kloft C, Pope JS, Knauft RF, Muhlebach M et al. Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Linezolid in Adults with Cystic Fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3393-98.
550. Bosso JA, Flume PA, Gray SL. Linezolid Pharmacokinetics in Adult Patients with Cystic Fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:281-84.
551. Carcelero E, Soy D. Dosificación de antibióticos en el tratamiento de las infecciones por SARM en pacientes con insuficiencia renal aguda sometidos a técnicas continuas de depuración extrarrenal. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012;30:249-56.
552. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. Clin Pharmacokinet 2003;42:1411-23.
553. Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA. In Vivo Pharmacodynamics of a New Oxazolidinone (Linezolid). Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3484-89.
554. Moise PA, Castro RS, Sul C, Forrest A, Sakoulas G. Relationship of linezolid minimum inhibitory concentration and time to bacterial eradication in treatment for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Ann Pharmacother 2008;42:592-93.
555. Jacqueline C, Batard E, Perez L, Boutoille D, Hamel A, Caillon J et al. In Vivo Efficacy of Continuous Infusion versus Intermittent Dosing of Linezolid Compared to Vancomycin in a Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Rabbit Endocarditis Model. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3706-11.
556. Soriano A, Miro O, Mensa J. Mitochondrial Toxicity Associated with Linezolid. N Engl J Med 2005;353:2305-6.
557. De Vriese AS, Coster RV, Smet J, Seneca S, Lovering A, Van Haute LL et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. Clin Infect Dis 2006;42:1111-17.
558. Garrabou G, Soriano A, Lopez S, Guallar JP, Giralt M, Villarroya F et al. Reversible Inhibition of Mitochondrial Protein Synthesis during Linezolid-Related Hyperlactatemia. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:962-67.
559. Pea F, Scudeller L, Lugano M, Baccarani U, Pavan F, Tavio M et al. Hyperlactacidemia potentially due to linezolid overexposure in a liver transplant recipient. Clin Infect Dis 2006;42:434-35.
560. Palenzuela L, Hahn NM, Nelson RP, Jr., Arno JN, Schobert C, Bethel R et al. Does linezolid cause lactic acidosis by inhibiting mitochondrial protein synthesis? Clin Infect Dis 2005;40:e113-e116.
561. Bishop E, Melvani S, Howden BP, Charles PG, Grayson ML. Good Clinical Outcomes but High Rates of Adverse Reactions during Linezolid Therapy for Serious Infections: a Proposed Protocol for Monitoring Therapy in Complex Patients. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1599-602.
562. Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S et al. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. J Infect Chemother 2010;17:382-87.

563. Wu VC, Wang YT, Wang CY, Tsai IJ, Wu KD, Hwang JJ et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. Clin Infect Dis 2006;42:66-72.
564. Nasraway SA, Shorr AF, Kuter DJ, O'Grady N, Le VH, Cammarata SK. Linezolid does not increase the risk of thrombocytopenia in patients with nosocomial pneumonia: comparative analysis of linezolid and vancomycin use. Clin Infect Dis 2003;37:1609-16.
565. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A et al. Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study. Clin Infect Dis 2012;54:621-29.
566. Patel N, VanDeWall H, Tristani L, Rivera A, Woo B, Dihmess A et al. A comparative evaluation of adverse platelet outcomes among Veterans' Affairs patients receiving linezolid or vancomycin. J Antimicrob Chemother 2012;67:727-35.
567. Cohen N, Mihu CN, Seo SK, Chung D, Chou J, Heller G et al. Hematologic safety profile of linezolid in the early periengraftment period after allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:1337-41.
568. Legout L, Valette M, Dezeque H, Nguyen S, Lemaire X, Loïez C et al. Tolerability of prolonged linezolid therapy in bone and joint infection: protective effect of rifampicin on the occurrence of anaemia? J Antimicrob Chemother. 2010;65:2224-30.
569. Soriano A, Ortega M, Garcia S, Penarroja G, Bove A, Marcos M et al. Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:2559-63.
570. Matsumoto K, Takeda Y, Takeshita A, Fukunaga N, Shigemi A, Yaji K et al. Renal function as a predictor of linezolid-induced thrombocytopenia. Int J Antimicrob Agents. 2009; 33:98-99.
571. Lin YH, Wu VC, Tsai IJ, Ho YL, Hwang JJ, Tsau YK et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. Int J Antimicrob Agents 2006;28:345-51.
572. Rucker JC, Hamilton SR, Bardenstein D, Isada CM, Lee MS. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. Neurology. 2006;66:595-98.
573. Legout L, Senneville E, Gomel JJ, Yazdanpanah Y, Mouton Y. Linezolid-induced neuropathy. Clin Infect Dis 2004;38:767-68.
574. Butterfield JM, Lawrence KR, Reisman A, Huang DB, Thompson CA, Lodise TP. Comparison of serotonin toxicity with concomitant use of either linezolid or comparators and serotonergic agents: an analysis of Phase III and IV randomized clinical trial data. J Antimicrob Chemother 2012;67:494-502.
575. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2260-66.
576. Itani KM, Weigelt J, Li JZ, Duttagupta S. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Int J Antimicrob Agents 2005;26:442-48.
577. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. Am J Surg 2004;188:760-66.
578. Itani KMF, Dryden MS, Bhattacharyya H, Kunkel MJ, Baruch AM, Weigelt JA. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Surg 2010;199:804-16.
579. Duane TM, Weigelt JA, Puzniak LA, Huang DB. Linezolid and Vancomycin in Treatment of Lower-Extremity Complicated Skin and Skin Structure Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Patients with and without Vascular Disease. Surg Infect (Larchmt) 2012;13:147-53.
580. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC, Jr. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Surg 2005;189:425-28.
581. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or [beta]-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet InfectDis 2008;8:53-66.
582. Beibei L, Yun C, Mengli C, Nan B, Xuhong Y, Rui W. Linezolid versus vancomycin for the treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Antimicrob Agents 2010;35:3-12.
583. Bounthavong M, Hsu DI. Efficacy and safety of linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) complicated skin and soft tissue infection (cSSTI): a meta-analysis. Curr Med Res Op 2009;26:407-21.
584. Rao N, Ziran BH, Hall RA, Santa ER. Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. Clin Orthop Relat Res 2004;67-71.
585. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. Infection 2004;32:8-14.
586. Bassetti M, Vitale F, Melica G, Righi E, Di Biagio A, Molfetta L et al. Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. J Antimicrob Chemother 2005;55:387-90.
587. Soriano A, Gómez J, Gómez L, Azanza JR, Pérez R, Romero F et al. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:353-56.
588. Harwood PJ, Talbot C, Dimoutsos M, Sunderland G, Shaw D, Wilcox MH et al. Early experience with linezolid for infections in orthopaedics. Injury 2006;37:818-26.
589. Razonable RR, Osmon DR, Steckelberg JM. Linezolid therapy for orthopedic infections. Mayo Clin Proc 2004;79:1137-44.
590. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Beltrand E, Caillaux M et al. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: A retrospective study. Clin Ther 2006;28:1155-63.
591. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. Clin Infect Dis 2001;32:402-12.
592. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. Clin Ther 2003;25:980-992.
593. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. Chest 2003;124:1789-97.

594. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. Intensive Care Med 2004;30:388-94.
595. Wunderink RG, Mendelson MH, Somero MS, Fabian TC, May AK, Bhattacharyya H et al. Early Microbiologic Response to Linezolid Versus Vancomycin in Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Chest 2008;134:1200-1207.
596. Martinez-Olondris PM, Rigol MM, Soy DP, Guerrero LP, Agusti CM, Quera MAM et al. Efficacy of linezolid compared to vancomycin in an experimental model of pneumonia induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ventilated pigs. Crit Care Med 2012;40:162-68.
597. Luna CM, Bruno DA, Garcia-Morato J, Mann KC, Patron JR, Sagardia JM et al. Effect of Linezolid Compared With Glycopeptides in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Severe Pneumonia in Piglets. Chest 2009;135:1564-71.
598. Docobo-Pérez F, López-Rojas R, Domínguez-Herrera J, Jiménez-Mejías ME, Pichardo C, Ibañez-Martínez J et al. Efficacy of linezolid versus a pharmacodynamically optimized vancomycin therapy in an experimental pneumonia model caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2012;67:1961-67.
599. Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. Lancet Infect Dis 2009;9:281-90.
600. Pintado V, Pazos R, Jiménez-Mejías ME, Rodríguez-Guardado A, Gíl A, García-Lechuz JM et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a multicenter study of 86 cases. Medicine (Baltimore) 2012;91:10-17.
601. Kim JH, van Der HC, Mulrow CD, Corey GR. *Staphylococcus aureus* meningitis: review of 28 cases. Rev Infect Dis 1989;11:698-706.
602. Aguilar JM, Urday-Cornejo VM, Donabedian SM, Perri MM, Tibbetts RP, Zervos MM. *Staphylococcus aureus* Meningitis: Case Series and Literature Review. Medicine 2010;89:117-25.
603. Rodríguez GA, Maradona Hidalgo JA, Pérez GF, Carton Sánchez JA, Blanco A, Rial JC et al. Postsurgery meningitis by *Staphylococcus aureus*: comparison between methicillin-sensitive and resistant strains. Med Clin (Barc) 2005;124:102-3.
604. Chang WN, Lu CH, Wu JJ, Chang HW, Tsai YC, Chen FT et al. *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a clinical comparison of infections caused by methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains. Infection 2001;29:245-50.
605. Kallweit U, Harzheim M, Marklein G, Welt T, Pohlau D. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis using linezolid without removal of intrathecal infusion pump. Case report. J Neurosurg 2007;107:651-53.
606. Kessler AT, Kourtis AP. Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid. Infection 2007;35:271-74.
607. Higa T, Tasaka T, Kubo Y, Nakagiri I, Sano F, Matsuhashi Y et al. Successful treatment of meningoencephalitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intravenous linezolid in an allogeneic cord blood stem cell transplant recipient. Scand J Infect Dis 2008;1-3.
608. Nagashima G, Okamoto N, Okuda M, Nakashima K, Noda M, Itokawa H et al. Effect of linezolid against postneurosurgical meningitis caused by methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis : case report. J Infect Chemother 2008;14:147-50.
609. Amod F, Moodley I, Peer AKC, Sunderland J, Lovering A, Wootton M et al. Ventriculitis due to a hetero strain of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA): successful treatment with linezolid in combination with intraventricular vancomycin. J Infect 2005;50:252-57.
610. Cook AM, Ramsey CN, Martin CA, Pittman T. Linezolid for the treatment of a heteroresistant *Staphylococcus aureus* shunt infection. Pediatr Neurosurg 2005;41:102-4.
611. Naesens R, Ronsyn M, Druwe P, Denis O, Ieven M, Jeurissen A. Central nervous system invasion by community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol 2009;58:1247-51.
612. Amod F, Moodley I, Peer AK, Sunderland J, Lovering A, Wootton M et al. Ventriculitis due to a hetero strain of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA): successful treatment with linezolid in combination with intraventricular vancomycin. J Infect 2005;50:252-57.
613. Pistella E, Campanile F, Bongiorno D, Stefani S, Di Nucci GD, Serra P et al. Successful treatment of disseminated cerebritis complicating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Endocarditis unresponsive to vancomycin therapy with linezolid. Scand J Infect Dis. 2004;36:222-25.
614. Sipahi OR, Bardak S, Turhan T, Arda B, Pullukcu H, Ruksen M et al. Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: A series of 17 cases. Scand J Infect Dis 2011;43:757-64.
615. Maure B, Martínez-Vázquez C, Pérez-Veloso M, Rodríguez Fernández M, Sopeña B. Linezolid in Postneurosurgical Infections. Infection 2008;36:82-83.
616. Viale P, Pagani L, Cristini F, Stefini R, Bergomi R, Colombini P et al. Linezolid for the treatment of central nervous system infections in neurosurgical patients. Scand J Infect Dis 2002;34:456-59.
617. Yilmaz A, Dalgic N, Musluman M, Sancar M, Colak I, Aydin Y. Linezolid treatment of shunt-related cerebrospinal fluid infections in children. J Neurosurg Pediatr. 2010;5:443-48.
618. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. Ann Pharmacother 2007;41:296-308.
619. Peppard WJ, Johnston CJ, Urmanski AM. Pharmacologic options for CNS infections caused by resistant Gram-positive organisms. Expert Rev Anti Infect Ther 2008;6:83-99.
620. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, Andrew SR, Portegies P, Bojar M et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. Eur J Neurol 2008;15:649-59.
621. Pagani L, Petrosillo N, Viale P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis: has the time come for an alternative to vancomycin? Infection 2002;30:181-82.
622. Tascini C, Bongiorni MG, Doria R, Polidori M, Iapoce R, Fondelli S et al. Linezolid for endocarditis: a case series of 14 patients. J Antimicrob Chemother 2011;66:679-82.
623. Muñoz P, Rodríguez-Creixems M, Moreno M, Marin M, Ramallo V, Bouza E. Linezolid therapy for infective endocarditis. Clin Microbiol Infect 2007;13:211-15.
624. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the

treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. J Antimicrob Chemother 2006;58:273-80.

625. Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du CP et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. Clin Infect Dis 2004;38:521-28.
626. Lauridsen T, Bruun L, Rasmussen R, Arpi M, Risum N, Moser C et al. Linezolid as rescue treatment for left-sided infective endocarditis: an observational, retrospective, multicenter study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:2567-74.
627. Jang H, Kim S, Kim K, Kim C, Lee S, Song K et al. Salvage Treatment for Persistent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Efficacy of Linezolid With or Without Carbapenem. Clin Infect Dis 2009;49:395-401.
628. Gómez J, Gárcia-Vázquez E, Banos R, Canteras M, Ruiz J, Baños V et al. Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: the role of empiric antibiotic therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:239-45.
629. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. J Antimicrob Chemother 2005;56:923-29.
630. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. Clin Infect Dis 2009;48:203-12.
631. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. J Antimicrob Chemother. 2004;53:345-55.
632. Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. J Antimicrob Chemother 2004;53:335-44.
633. Tascini C, Gemignani G, Doria R, Biancofiore G, Urbani L, Mosca C et al. Linezolid treatment for gram-positive infections: a retrospective comparison with teicoplanin. J Chemother 2009;21:311-16.
634. Hayman S, Wilson AP, Singer M, Bellingan G. Effect of linezolid and teicoplanin on skin staphylococci. J Antimicrob Chemother 2007;59:1281-82.
635. Smith RL, Evans HL, Chong TW, McElearney ST, Hedrick TL, Swenson BR et al. Reduction in rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after introduction of quarterly linezolid-vancomycin cycling in a surgical intensive care unit. Surg Infect (Larchmt) 2008;9:423-31.
636. Caffrey AR, Quilliam BJ, LaPlante KL. Comparative Effectiveness of Linezolid and Vancomycin among a National Cohort of Patients Infected with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:4394-400.
637. Holmes RL, Jorgensen JH. Inhibitory Activities of Eleven Antimicrobial Agents and Bactericidal Activities of Vancomycin and Daptomycin against Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from 1999 through 2006. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:757-60.
638. Villar Ma, Marimón JM, García-Arenzana JM, de la Campa AG, Ferrándiz MaJ, Pérez-Trallero E. Epidemiological and molecular aspects of rifampicin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from wounds, blood and respiratory samples. J Antimicrob Chemother 2011;66:997-1000.
639. Beam TR, Jr. Sequestration of staphylococci at an inaccessible focus. Lancet 1979;2:227-28.
640. Saginur R, StDenis M, Ferris W, Aaron SD, Chan F, Lee C et al. Multiple Combination Bactericidal Testing of Staphylococcal Biofilms from Implant-Associated Infections. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:55-61.
641. Maurin M, Raoult D. Use of aminoglycosides in treatment of infections due to intracellular bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2977-86.
642. Lam C, Mathison GE. Effect of low intraphagolysosomal pH on antimicrobial activity of antibiotics against ingested staphylococci. J Med Microbiol. 1983;16:309-16.
643. Gumbo T, Louie A, Deziel MR, Liu W, Parsons LM, Salfinger M et al. Concentration-Dependent Mycobacterium tuberculosis Killing and Prevention of Resistance by Rifampin. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3781-88.
644. Tupin A, Gualtieri M, Roquet-Banères F, Morichaud Z, Brodolin K, Leonetti JP. Resistance to rifampicin: at the crossroads between ecological, genomic and medical concerns. Int J Antimicrob Agents. 2010;35:519-23.
645. Murphy CK, Mullin S, Osburne MS, van Duzer J, Siedlecki J, Yu X et al. In vitro activity of novel rifamycins against rifamycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:827-34.
646. Watanabe Y, Cui L, Katayama Y, Kozue K, Hiramatsu K. Impact of rpoB Mutations on Reduced Vancomycin Susceptibility in *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2011;49:2680-84.
647. Maor Y, Hagin M, Belausov N, Keller N, Ben-David D, Rahav G. Clinical Features of Heteroresistant Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Bacteremia versus Those of Methicillin-Resistant *S. aureus* Bacteremia. J Infect Dis 2009;199:619-24.
648. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Ann Intern Med 1991;115:674-80.
649. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of Rifampin to Standard Therapy for Treatment of Native Valve *Staphylococcus aureus* Infective Endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2463-67.
650. Jung YJM, Koh YM, Hong SBM, Chung JWR, Choi SHM, Kim NJM et al. Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia . Crit Care Med 2010;38:175-80.
651. Burnie J, Matthews R, Jiman-Fatami A, Gottardello P, Hodgetts S, D'arcy S. Analysis of 42 cases of septicemia caused by an epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: evidence of resistance to vancomycin. Clin Infect Dis 2000;31:684-89.
652. Liu WL, Hung YL, Lin SH, Lee PI, Hsueh PR. Fatal bacteraemia and infective endocarditis due to meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) with rapid emergence of rifampicin resistance during vancomycin/rifampicin combination treatment. Int J Antimicrob Agents 2010;35:615-16.
653. Ju O, Woolley M, Gordon D. Emergence and spread of rifampicin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* during vancomycin-rifampicin combination therapy in an intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:61-62.
654. Eng RH, Smith SM, Buccini FJ, Cherubin CE. Differences in ability of cell-wall antibiotics to suppress emergence of rifampicin resistance in *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1985;15:201-7.

655. Henry NK, Rouse MS, Whitesell AL, McConnell ME, Wilson WR. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis with ciprofloxacin or vancomycin alone or in combination with rifampin. Am J Med 1987;82:73-75.
656. Liu Y, Cui J, Wang R, Wang X, Drlica K, Zhao X. Selection of rifampicin-resistant *Staphylococcus aureus* during tuberculosis therapy: concurrent bacterial eradication and acquisition of resistance. J Antimicrob Chemother 2005;56:1172-75.
657. Murillo O, Pachon ME, Euba G, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C et al. Antagonistic effect of rifampin on the efficacy of levofloxacin at high doses in staphylococcal experimental foreign-body infection. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3681-86.
658. Bahl D, Miller DA, Leviton I, Gialanella P, Wolin MJ, Liu W et al. In vitro activities of ciprofloxacin and rifampin alone and in combination against growing and nongrowing strains of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1293-97.
659. Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins Revisited. Clin Microbiol Rev 2008;21:449-65.
660. Bliziotis IA, Ntziora F, Lawrence KR, Falagas ME. Rifampin as adjuvant treatment of Gram-positive bacterial infections: a systematic review of comparative clinical trials. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:849-56.
661. Croes S, Beisser PS, Neef C, Bruggeman CA, Stobberingh EE. Unpredictable Effects of Rifampin as an Adjunctive Agent in Elimination of Rifampin-Susceptible and -Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Grown in Biofilms. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:3907-12.
662. Acocella G. Pharmacokinetics and metabolism of rifampin in humans. Rev Infect Dis. 1983;5 Suppl 3:S428-S432.
663. Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically Important Drug Interactions Potentially Involving Mechanism-based Inhibition of Cytochrome P450 3A4 and the Role of Therapeutic Drug Monitoring. Ther Drug Monit 2007;29:687-710.
664. Nijland HM, Ruslami R, Suroto AJ, Burger DM, Alisjahbana B, van Crevel R et al. Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. Clin Infect Dis. 2007;45:1001-7.
665. Van der AP, Klastersky J, Thys JP, Meunier-Carpentier F, Legrand JC. Double-blind, placebo-controlled study of oxacillin combined with rifampin in the treatment of staphylococcal infections. Antimicrob Agents Chemother 1985;28:467-72.
666. Drinkovic, D., Morris, AJ, Ottumarthy, S, MacCulloch, D., and West, T. Bacteriological outcome of combination versus single-agent treatment for staphylococcal endocarditis. J Antimicrob Chemother 2003; 52:820-823.
667. Norden CW, Bryant R, Palmer D, Montgomerie JZ, Wheat J. Chronic osteomyelitis caused by *Staphylococcus aureus*: controlled clinical trial of nafcillin therapy and nafcillin-rifampin therapy. South Med J 1986;79:947-51.
668. Norden CW, Fierer J, Bryant RE. Chronic staphylococcal osteomyelitis: treatment with regimens containing rifampin. Rev Infect Dis 1983;5 Suppl 3:S495-S501.
669. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA 1998;279:1537-41.
670. Soriano A, Garcia S, Bori G, Almela M, Gallart X, Macule F et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. Clin Microbiol Infect 2006;12:930-933.
671. El Helou O, Berbari E, Lahr B, Eckel-Passow J, Razonable R, Sia I et al. Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:961-67.
672. Sanchez C, Matamala A, Salavert M, Cuchi E, Pons M, Angles F et al. Cotrimoxazole plus rifampicin in the treatment of staphylococcal osteoarticular infection. Enferm Infecc Microbiol Clin 1997;15:10-13.
673. Daver NG, Shelburne SA, Atmar RL, Giordano TP, Stager CE, Reitman CA et al. Oral step-down therapy is comparable to intravenous therapy for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. J Infect 2007;54:539-44.
674. Khanlari B, Elzi L, Estermann L, Weisser M, Brett W, Grapow M et al. A rifampicin-containing antibiotic treatment improves outcome of staphylococcal deep sternal wound infections. J Antimicrob Chemother 2010;65:1799-806.
675. Ammerlaan H, Kluytmans J, Wertheim H, Nouwen J, Bonten M. Healthcare Epidemiology: Eradication of MethicillinGÇÉResistant *Staphylococcus aureus* Carriage: A Systematic Review. Clin Infect Dis 2009;48:922-30.
676. Falagas ME, Bliziotis IA, Fragoulis KN. Oral rifampin for eradication of *Staphylococcus aureus* carriage from healthy and sick populations: a systematic review of the evidence from comparative trials. Am J Infect Control 2007;35:106-14.
677. Simor AE, Phillips E, McGeer A, Konvalinka A, Loeb M, Devlin HR et al. Randomized Controlled Trial of Chlorhexidine Gluconate for Washing, Intranasal Mupirocin, and Rifampin and Doxycycline Versus No Treatment for the Eradication of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization. Clin Infect Dis 2007;44:178-85.
678. Darouiche R, Wright C, Hamill R, Koza M, Lewis D, Markowski J. Eradication of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by using oral minocycline-rifampin and topical mupirocin. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1612-15.
679. Mollema FPN, Severin JA, Nouwen JL, Ott A, Verbrugh HA, Vos MC. Successful Treatment for Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Importance of Follow-Up. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:4020-25.
680. Dykhuizen RS, Harvey G, Stephenson N, Nathwani D, Gould IM. Protein binding and serum bactericidal activities of vancomycin and teicoplanin. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1842-47.
681. Brauers J, Kresken M, Menke A, Orland A, Weiher H, Morrissey I. Bactericidal activity of daptomycin, vancomycin, teicoplanin and linezolid against *Staphylococcus aureus*, Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium using human peak free serum drug concentrations. International Journal of Antimicrobial Agents 2007;29:322-25.
682. Wilson AP, Gruneberg RN, Neu H. A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. Int J Antimicrob Agents 1994;4 Suppl 1:1-30.
683. Van Bambeke F, Van Laethem Y, Courvalin P, Tulkens PM. Glycopeptide antibiotics: from conventional molecules to new derivatives. Drugs 2004;64:913-36.
684. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. The Lancet Infectious Diseases. 2001;1:147-55.

685. Rose WE, Kaatz GW, Sakoulas G, Rybak MJ. Teicoplanin pharmacodynamics in reference to the accessory gene regulator (agr) in *Staphylococcus aureus* using an in vitro pharmacodynamic model. J Antimicrob Chemother 2008;61:1099-102.
686. Kaatz GW, Seo SM, Dorman NJ, Lerner SA. Emergence of teicoplanin resistance during therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. J Infect Dis 1990;162:103-8.
687. Traczewski MM, Katz BD, Steenbergen JN, Brown SD. Inhibitory and Bactericidal Activities of Daptomycin, Vancomycin, and Teicoplanin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates Collected from 1985 to 2007. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1735-38.
688. May J, Shannon K, King A, French G. Glycopeptide tolerance in *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1998;42:189-97.
689. Chang HJ, Hsu PC, Yang CC, Siu LK, Kuo AJ, Chia JH et al. Influence of teicoplanin MICs on treatment outcomes among patients with teicoplanin-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a hospital-based retrospective study. J Antimicrob Chemother 2012;67:736-41.
690. Harding I, Macgowan AP, White LO, Darley ESR, Reed V. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. J Antimicrob Chemother 2000;45:835-41.
691. Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. J Antimicrob Chemother 2003;51:971-75.
692. Pea F, Brollo L, Lugano M, Dal PL, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring-guided high teicoplanin dosage regimen required to treat a hypoalbuminemic renal transplant patient undergoing continuous venovenous hemofiltration. Ther Drug Monit 2001;23:587-88.
693. Lamont E, Seaton RA, Macpherson M, Semple L, Bell E, Thomson AH. Development of teicoplanin dosage guidelines for patients treated within an outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) programme. J Antimicrob Chemother 2009;64:181-87.
694. Rouveix, B., Jehl, F., Drugeon, H., Brumpt, I., and Caulin, E. Randomized comparison of serum teicoplanin concentrations following daily or alternate daily dosing in healthy adults. Antimicrob Agents Chemother 2004;48: 2394-99.
695. Garazzino S, Aprato A, Baietto L, D'Avolio A, Maiello A, De Rosa FG et al. Glycopeptide bone penetration in patients with septic pseudoarthrosis of the tibia. Clin Pharmacokinet 2008;47:793-805.
696. Hung YP, Lee NY, Chang CM, Lee HC, Wu CJ, Chen PL et al. Tolerability of teicoplanin in 117 hospitalized adults with previous vancomycin-induced fever, rash, or neutropenia: a retrospective chart review. Clin Ther 2009;31:1977-86.
697. Greenberg RN. Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:2392-97.
698. LeFrock J, Ristuccia A, and The Teicoplanin Bone and Joint Cooperative Study Group. Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections: An open study. J Infect Chemother 1999;5:32-39.
699. Galanakis N, Giamarellou H, Vlachogiannis N, Dendrinos C, Daikos GK. Poor efficacy of teicoplanin in treatment of deep-seated staphylococcal infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988;7:130-134.
700. Calain P, Krause KH, Vaudaux P, Auckenthaler R, Lew D, Waldvogel F et al. Early termination of a prospective, randomized trial comparing teicoplanin and flucloxacillin for treating severe staphylococcal infections. J Infect Dis 1987;155:187-91.
701. Testore GP, Uccella I, Sarrecchia C, Mattei A, Impagliazzo A, Sordillo P et al. Long-term intramuscular teicoplanin treatment of chronic osteomyelitis due to oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* in outpatients. J Chemother 2000;12:412-15.
702. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. J Antimicrob Chemother 1996;38:507-21.
703. Van LY, Hermans P, De WS, Goosens H, Clumeck N. Teicoplanin compared with vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: preliminary results. J Antimicrob Chemother 1988;21 Suppl A:81-87.
704. Lin SH, Lai CC, Tan CK, Liao WH, Hsueh PR. Comparative efficacy of vancomycin and teicoplanin in the treatment of hospitalised elderly patients with persistent meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia. Int J Antimicrob Agents 2011;37:179-81.
705. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative Efficacy and Safety of Vancomycin versus Teicoplanin: Systematic Review and Meta-Analysis. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4069-79.
706. Kanellakopoulou K, Papadopoulos A, Varvaroussis D, Varvaroussis A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Pagonas A et al. Efficacy of teicoplanin for the prevention of surgical site infections after total hip or knee arthroplasty: a prospective, open-label study. Int J Antimicrob Agents 2009;33:437-40.
707. Mini E, Nobili S, Periti P. Does surgical prophylaxis with teicoplanin constitute a therapeutic advance? J Chemother 2000;12 Suppl 5:40-55.
708. Soriano A, Popescu D, Garcia S, Bori G, Martinez JA, Balasso V et al. Usefulness of teicoplanin for preventing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in orthopedic surgery. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:35-38.
709. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52:215-27.
710. Bradford PA, Weaver-Sands DT, Petersen PJ. In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 2005;41 Suppl 5:S315-S332.
711. Waites KB, Duffy LB, Dowzicky MJ. Antimicrobial Susceptibility among Pathogens Collected from Hospitalized Patients in the United States and In Vitro Activity of Tigecycline, a New Glycylcycline Antimicrobial. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3479-84.
712. Biedenbach DJ, Beach ML, Jones RN. In vitro antimicrobial activity of GAR-936 tested against antibiotic-resistant gram-positive blood stream infection isolates and strains producing extended-spectrum beta-lactamases. Diagn Microbiol Infect Dis 2001;40:173-77.
713. Fritsche TR, Kirby JT, Jones RN. In vitro activity of tigecycline (GAR-936) tested against 11,859 recent clinical isolates associated with community-acquired respiratory tract and gram-positive cutaneous infections. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;49:201-9.
714. Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activity of tigecycline (GAR-

936) tested against 3498 recent isolates of *Staphylococcus aureus* recovered from nosocomial and community-acquired infections. Int J Antimicrob Agents 2004;24:567-71.
715. Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa RT. In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycylcycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936). Antimicrob Agents Chemother. 1999;43:738-44.
716. Brown SD, Traczewski MM. Comparative In Vitro Antimicrobial Activity of Tigecycline, a New Glycylcycline Compound, in Freshly Prepared Medium and Quality Control. J Clin Microbiol 2007;45:2173-79.
717. Hawser SP. Activity of tigecycline against meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from respiratory tract sources. I Int J Antimicrob Agents 2010;35:414-15.
718. Kitzis MD, Ly A, Goldstein FW. In vitro activities of tigecycline (GAR-936) against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:366-67.
719. Fluit AC, Florijn A, Verhoef J, Milatovic D. Presence of tetracycline resistance determinants and susceptibility to tigecycline and minocycline. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:1636-38.
720. Borbone S, Lupo A, Mezzatesta ML, Campanile F, Santagati M, Stefani S. Evaluation of the in vitro activity of tigecycline against multiresistant Gram-positive cocci containing tetracycline resistance determinants. Int J Antimicrob Agents 2008;31:209-15.
721. Bradford PA, Petersen PJ, Young M, Jones CH, Tischler M, O'connell J. Tigecycline MIC testing by broth dilution requires use of fresh medium or addition of the biocatalytic oxygen-reducing reagent oxyrase to standardize the test method. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:3903-9.
722. EUCAST technical note on tigecycline. Clin Microbiol Infect 2006;12:1147-49.
723. Schwartz BS, Graber CJ, Diep BA, Basuino L, Perdreau-Remington F, Chambers HF. Doxycycline, not minocycline, induces its own resistance in multidrug-resistant, community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300. Clin Infect Dis 2009;48:1483-84.
724. Doan TL, Fung HB, Mehta D, Riska PF. Tigecycline: a glycylcycline antimicrobial agent. Clin Ther 2006;28:1079-106.
725. Bauer G, Berens C, Projan SJ, Hillen W. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe2+ cleavage of 16S rRNA. J Antimicrob Chemother 2004;53:592-99.
726. McAleese F, Petersen P, Ruzin A, Dunman PM, Murphy E, Projan SJ et al. A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:1865-71.
727. Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies. Int J Antimicrob Agents 2009;34:8.
728. Bowker KE, Noel AR, MacGowan AP. Pharmacodynamics of Minocycline against *Staphylococcus aureus* in an In Vitro Pharmacokinetic Model. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:4370-73.
729. Munson EL, Heard SO, Doern GV. In vitro exposure of bacteria to antimicrobial impregnated-central venous catheters does not directly lead to the emergence of antimicrobial resistance. Chest 2004;126:1628-35.
730. Ramos ERM, Reitzel RB, Jiang YM, Hachem RYM, Chaftari AMM, Chemaly RFM et al. Clinical effectiveness and risk of emerging resistance associated with prolonged use of antibiotic-impregnated catheters: More than 0.5 million catheter days and 7 years of clinical experience *. Crit Care Medi 2011;39:245-51.
731. Raad I, Hanna H, Dvorak T, Chaiban G, Hachem R. Optimal Antimicrobial Catheter Lock Solution, Using Different Combinations of Minocycline, EDTA, and 25-Percent Ethanol, Rapidly Eradicates Organisms Embedded in Biofilm. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:78-83.
732. Aslam S, Trautner BW, Ramanathan V, Darouiche RO. Combination of Tigecycline and N-Acetylcysteine Reduces Biofilm-Embedded Bacteria on Vascular Catheters. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1556-58.
733. Bookstaver PB, Williamson JC, Tucker BK, Raad II, Sherertz RJ. Activity of Novel Antibiotic Lock Solutions in a Model Against Isolates of Catheter-Related Bloodstream Infections. Ann Pharmacother 2009;43:210-19.
734. Smith K, Gould KA, Ramage G, Gemmell CG, Hinds J, Lang S. Influence of Tigecycline on Expression of Virulence Factors in Biofilm-Associated Cells of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:380-87.
735. Bishburg E, Bishburg K. Minocycline--an old drug for a new century: emphasis on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Acinetobacter baumannii. Int J Antimicrob Agents 2009;34:395-401.
736. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines. J Antimicrob Chemother 2006;58:256-65.
737. Noskin GA. Tigecycline: a new glycylcycline for treatment of serious infections. Clin Infect Dis 2005;41 Suppl 5:S303-S314.
738. Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J et al. The glycylcyclines: a comparative review with the tetracyclines. Drugs 2004;64:63-88.
739. Garrison MW, Neumiller JJ, Setter SM. Tigecycline: an investigational glycylcycline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms. Clin Ther 2005;27:12-22.
740. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. Clin Infect Dis 2006;43:518-24.
741. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile for tigecycline-a new glycylcycline antimicrobial agent. Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52:165-71.
742. Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible D, Troy S. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:220-29.
743. Ong CT, Babalola CP, Nightingale CH, Nicolau DP. Penetration, efflux and intracellular activity of tigecycline in human polymorphonuclear neutrophils (PMNs). J Antimicrob Chemother 2005;56:498-501.
744. Alou L, Gimenez MJ, Cafini F, Aguilar L, Sevillano D, Gonzalez N et al. In vitro effect of physiological concentrations of human albumin on the antibacterial activity of tigecycline. J Antimicrob Chemother 2009;64:1230-33.
745. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. J Antimicrob Chemother 2006;58:1221-29.

746. Meagher AK, Passarell JA, Cirincione BB, Van Wart SA, Liolios K, Babinchak T et al. Exposure-Response Analyses of Tigecycline Efficacy in Patients with Complicated Skin and Skin-Structure Infections. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1939-45.
747. Koomanachai P, Crandon JL, Banevicius MA, Peng L, Nicolau DP. Pharmacodynamic Profile of Tigecycline against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in an Experimental Pneumonia Model. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:5060-63.
748. van Ogtrop ML, Andes D, Stamstad TJ, Conklin B, Weiss WJ, Craig WA et al. In vivo pharmacodynamic activities of two glycylcyclines (GAR-936 and WAY 152,288) against various gram-positive and gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:943-49.
749. Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, González N, Torrico M et al. Exposure-response analysis of tigecycline in pharmacodynamic simulations using different size inocula of target bacteria. Int J Antimicrob Agents 2010;36:137-44.
750. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. Clin Infect Dis 2005;41 Suppl 5:S354-S367.
751. Bandini F. Minocycline in neurological diseases. Lancet Neurol 2005;4:138-39.
752. Ruhe JJ, Monson T, Bradsher RW, Menon A. Use of Long-Acting Tetracyclines for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: Case Series and Review of the Literature. Clin Infect Dis 2005;40:1429-34.
753. Yuk JH, Dignani MC, Harris RL, Bradshaw MW, Williams TW, Jr. Minocycline as an alternative antistaphylococcal agent. Rev Infect Dis 1991;13:1023-24.
754. Ruhe JJ, Menon A. Tetracyclines as an Oral Treatment Option for Patients with Community Onset Skin and Soft Tissue Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3298-303.
755. Chatzinikolaou I, Finkel K, Hanna H, Boktour M, Foringer J, Ho T et al. Antibiotic-coated hemodialysis catheters for the prevention of vascular catheter-related infections: a prospective, randomized study. Am J Med 2003;115:352-57.
756. Yin LY, Lazzarini L, Li F, Stevens CM, Calhoun JH. Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis in a rabbit model. J Antimicrob Chemother 2005;55:995-1002.
757. Murphy TM, Deitz JM, Petersen PJ, Mikels SM, Weiss WJ. Therapeutic Efficacy of GAR-936, a Novel Glycylcycline, in a Rat Model of Experimental Endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3022-27.
758. Jacqueline C, Amador G, Batard E, Le Mabecque V, Miègeville AF, Biek D et al. Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2011;66:863-66.
759. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. Clin Infect Dis 2005;41 Suppl 5:S341-S353.
760. Florescu I, Beuran M, Dimov R, Razbadauskas A, Bochan M, Fichev G et al. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. J Antimicrob Chemother 2008;62:i17-i28.
761. Cai Y, Wang R, Liang B, Bai N, Liu Y. Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness and Safety of Tigecycline for Treatment of Infectious Disease. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:1162-72.
762. Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. Clin Infect Dis 2006;42 Suppl 1:S13-S24.
763. Sader HS, Fey PD, Fish DN, Limaye AP, Pankey G, Rahal J et al. Evaluation of Vancomycin and Daptomycin Potency Trends (MIC Creep) against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates Collected in Nine U.S. Medical Centers from 2002 to 2006. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4127-32.
764. Swenson JM, Anderson KF, Lonsway DR, Thompson A, McAllister SK, Limbago BM et al. Accuracy of Commercial and Reference Susceptibility Testing Methods for Detecting Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2009;47:2013-17.
765. Nakashima H, Kameko M, Takahashi H, Saito H. Comparing antimicrobial susceptibility of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to vancomycin using MicroScan (Pos Combo 3.1J) and conventional methods. I Int J Antimicrob Agents 2010;36:291-93.
766. Hsu DI, Hidayat LK, Quist R, Hindler J, Karlsson A, Yusof A et al. Comparison of method-specific vancomycin minimum inhibitory concentration values and their predictability for treatment outcome of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. Int J Antimicrob Agents 2008;32:378-85.
767. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of Vancomycin Exposure on Outcomes in Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Support for Consensus Guidelines Suggested Targets. Clin Infect Dis 2011;52:975-81.
768. Prakash V, Lewis JS, II, Jorgensen JH. Vancomycin MICs with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates differ based upon the susceptibility test method used. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:4528.
769. Mason EO, Lamberth LB, Hammerman WA, Hulten KG, Versalovic J, Kaplan SL. Vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* Vary by Detection Method and Have Subtly Increased in a Pediatric Population Since 2005. J Clin Microbiol 2009;47:1628-30.
770. Sader HS, Rhomberg PR, Jones RN. Nine-Hospital Study Comparing Broth Microdilution and Etest Method Results for Vancomycin and Daptomycin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3162-65.
771. Kruzel MC, Lewis CT, Welsh KJ, Lewis EM, Dundas NE, Mohr JF et al. Determination of Vancomycin and Daptomycin MICs by Different Testing Methods for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2011;49:2272-73.
772. Rojas L, Bunsow E, Muñoz P, Cercenado E, Rodriguez-Creixems M, Bouza E. Vancomycin MICs do not predict the outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in correctly treated patients. J Antimicrob Chemother 2012;67:1760-68.
773. Vaudaux P, Huggler E, Bernard L, Ferry T, Renzoni A, Lew DP. Un-

derestimation of Vancomycin and Teicoplanin MICs by Broth Microdilution Leads to Underdetection of Glycopeptide-Intermediate Isolates of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:3861-70.

774. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Jr., Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Clin Microbiol 2004;42:2398-402.
775. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC, Jr. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. Clin Infect Dis 2004;38:1700-05.
776. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: Efficacy and Toxicity. Arch Intern Med 2006;166:2138-44.
777. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin In Vitro Bactericidal Activity and Its Relationship to Efficacy in Clearance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:2582-86.
778. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008;46:193-200.
779. Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM et al. Relationship between Vancomycin MIC and Failure among Patients with MRSA Bacteremia Treated with Vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3315-20.
780. Maclayton DO, Suda KJ, Coval KA, York CB, Garey KW. Case-control study of the relationship between MRSA bacteremia with a vancomycin MIC of 2 microg/mL and risk factors, costs, and outcomes in inpatients undergoing hemodialysis. Clin Ther 2006;28:1208-16.
781. Musta AC, Riederer K, Shemes S, Chase P, Jose J, Johnson LB et al. Vancomycin MIC plus Heteroresistance and Outcome of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Trends over 11 Years. J Clin Microbiol 2009;47:1640-1644.
782. Haque NZP, Zuniga LCM, Peyrani PM, Reyes KM, Lamerato LP, Moore CLP et al. Relationship of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration to Mortality in Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Hospital-Acquired, Ventilator-Associated, or Health-care-Associated Pneumonia. Chest 2010;138:1356-62.
783. Yoon YK, Kim JY, Park DW, Sohn JW, Kim MJ. Predictors of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in patients treated with vancomycin. J Antimicrob Chemother 2010;65:1015-18.
784. Lin SH, Liao WH, Lai CC, Liao CH, Tan CK, Wang CY et al. Risk factors for mortality in patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a tertiary care hospital in Taiwan. J Antimicrob Chemother 2010;65:1792-98.
785. Wang JL, Wang JT, Sheng WH, Chen YC, Chang SC. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia in Taiwan: mortality analyses and the impact of vancomycin, MIC = 2 mg/L, by the broth microdilution method. BMC Infect Dis 2010;10:159.
786. Choi E, Huh J, Lim CM, Koh Y, Kim SH, Choi SH et al. Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. Intensive Care Medicine. 2011;37:639-47.
787. Moore CL, Lu M, Cheema F, Osaki-Kiyan P, Perri MB, Donabedian S et al. Prediction of Failure in Vancomycin-Treated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection: a Clinically Useful Risk Stratification Tool. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:4581-88.
788. Mahajan SN, Shah JN, Hachem R, Tverdek F, Adachi JA, Mulanovich V et al. Characteristics and Outcomes of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections in Patients with Cancer Treated with Vancomycin: 9-Year Experience at a Comprehensive Cancer Center. Oncologist 2012;17:1329-36
789. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The Clinical Significance of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis 2012;54:755-71.
790. Ekdahl C, Hanberger H, Hallgren A, Nilsson M, Svensson E, Nilsson LE. Rapid decrease of free vancomycin in dense staphylococcal cultures. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:596-602.
791. Larsson AJ, Walker KJ, Raddatz JK, Rotschafer JC. The concentration-independent effect of monoexponential and biexponential decay in vancomycin concentrations on the killing of *Staphylococcus aureus* under aerobic and anaerobic conditions. J Antimicrob Chemother 1996;38:589-97.
792. Norden CW, Shaffer M. Treatment of experimental chronic osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* with vancomycin and rifampin. J Infect Dis 1983;147:352-57.
793. Suller MT, Lloyd D. The antibacterial activity of vancomycin towards *Staphylococcus aureus* under aerobic and anaerobic conditions. J Appl Microbiol 2002;92:866-72.
794. Tsuji BT, von Eiff C, Kelchlin PA, Forrest A, Smith PF. Attenuated Vancomycin Bactericidal Activity against *Staphylococcus aureus* hemB Mutants Expressing the Small-Colony-Variant Phenotype. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1533-37.
795. Jefferson KK, Goldmann DA, Pier GB. Use of confocal microscopy to analyze the rate of vancomycin penetration through *Staphylococcus aureus* biofilms. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2467-73.
796. Edmiston J, Goheen MP, Seabrook GR, Johnson CP, Lewis BD, Brown KR et al. Impact of selective antimicrobial agents on staphylococcal adherence to biomedical devices. Am J Surg 2006;192:344-54.
797. Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, Rajacic Z. Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1994;33:959-67.
798. Clouse FL, Hovde LB, Rotschafer JC. In Vitro Evaluation of the Activities of Telavancin, Cefazolin, and Vancomycin against Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Peritoneal Dialysate. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:4521-24.
799. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. N Engl J Med 2003;348:1342-47.
800. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. N Engl J Med 1999;340:517-23.
801. Foucault ML, Courvalin P, Grillot-Courvalin C. Fitness Cost of VanA-Type Vancomycin Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:2354-59.

802. Sakoulas G, Moellering RC, Jr., Eliopoulos GM. Adaptation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the face of vancomycin therapy. Clin Infect Dis 2006;42 Suppl 1:S40-S50.
803. Fowler VG, Jr., Sakoulas G, McIntyre LM, Meka VG, Arbeit RD, Cabell CH et al. Persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection is associated with agr dysfunction and low-level in vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein. J Infect Dis 2004;190:1140-1149.
804. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with Low-Level Vancomycin Resistance Associated with Persistent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3039-47.
805. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Moellering RC, Jr., Wennersten C, Venkataraman L, Novick RP et al. Accessory gene regulator (agr) locus in geographically diverse *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibility to vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1492-502.
806. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Moellering RC, Jr., Novick RP, Venkataraman L, Wennersten C et al. *Staphylococcus aureus* accessory gene regulator (agr) group II: is there a relationship to the development of intermediate-level glycopeptide resistance? J Infect Dis 2003;187:929-38.
807. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. N Engl J Med 1999;340:493-501.
808. Cui L, Iwamoto A, Lian JQ, Neoh HM, Maruyama T, Horikawa Y et al. Novel Mechanism of Antibiotic Resistance Originating in Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:428-38.
809. Howden BP, Davies JK, Johnson PDR, Stinear TP, Grayson ML. Reduced Vancomycin Susceptibility in *Staphylococcus aureus*, Including Vancomycin-Intermediate and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Strains: Resistance Mechanisms, Laboratory Detection, and Clinical Implications. Clin Microbiol Rev 2010;23:99-139.
810. Sieradzki K, Tomasz A. Gradual alterations in cell wall structure and metabolism in vancomycin-resistant mutants of *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 1999;181:7566-70.
811. Sieradzki K, Tomasz A. Inhibition of cell wall turnover and autolysis by vancomycin in a highly vancomycin-resistant mutant of *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 1997;179:2557-66.
812. Pereira PM, Filipe SR, Tomasz A, Pinho MG. Fluorescence Ratio Imaging Microscopy Shows Decreased Access of Vancomycin to Cell Wall Synthetic Sites in Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3627-33.
813. Mwangi MM, Wu SW, Zhou Y, Sieradzki K, de Lencastre H, Richardson P et al. Tracking the in vivo evolution of multidrug resistance in *Staphylococcus aureus* by whole-genome sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:9451-56.
814. Shoji M, Cui L, Iizuka R, Komoto A, Neoh Hm, Watanabe Y et al. walK and clpP Mutations Confer Reduced Vancomycin Susceptibility in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3870-81.
815. Cameron DR, Ward DV, Kostoulias X, Howden BP, Moellering RC, Eliopoulos GM et al. Serine/Threonine Phosphatase Stp1 Contributes to Reduced Susceptibility to Vancomycin and Virulence in *Staphylococcus aureus*. Journal of Infectious Diseases 2012;205:1677-87.
816. Moise PA, Smyth DS, El Fawal N, Robinson DA, Holden PN, Forrest A et al. Microbiological effects of prior vancomycin use in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2008;61:85-90.
817. Lodise TP, Miller CD, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M et al. Predictors of high vancomycin MIC values among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2008;62:1138-41.
818. Holmes NE, Johnson PDR, Howden BP. Relationship between Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-Intermediate *S. aureus*, High Vancomycin MIC, and Outcome in Serious *S. aureus* Infections. J Clin Microbiol 2012;50:2548-52.
819. Garnier F, Chainier D, Walsh T, Karlsson A, Bolmstrom A, Grelaud C et al. A 1 year surveillance study of glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* strains in a French hospital. J Antimicrob Chemother 2006;57:146-49.
820. Richter SS, Satola SW, Crispell EK, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F et al. Detection of *Staphylococcus aureus* Isolates with Heterogeneous Intermediate-Level Resistance to Vancomycin in the United States. J Clin Microbiol 2011;49:4203-7.
821. Bae IG, Federspiel JJ, Miro JM, Woods CW, Park L, Rybak MJ et al. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. J Infect Dis 2009;200:1355-66.
822. Campanile F, Borbone S, Perez M, Bongiorno D, Cafiso V, Bertuccio T et al. Heteroresistance to glycopeptides in Italian meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates. Int J Antimicrob Agents 2010;36:415-19.
823. Tenover F, Moellering J. The Rationale for Revising the Clinical and Laboratory Standards Institute Vancomycin Minimal Inhibitory Concentration Interpretive Criteria for *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2007;44:1208-15.
824. Chua T, Moore CL, Perri MB, Donabedian SM, Masch W, Vager D et al. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Isolates in Urban Detroit. J Clin Microbiol 2008;46:2345-52.
825. Moreillon P, Bizzini A, Giddey M, Vouillamoz J, Entenza JM. Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* selected during vancomycin therapy of experimental endocarditis are not detected by culture-based diagnostic procedures and persist after treatment arrest. J Antimicrob Chemother 2012;67:652-60.
826. Ryffel C, Strassle A, Kayser FH, Berger-Bachi B. Mechanisms of heteroresistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:724-28.
827. Plipat N, Livni G, Bertram H, Thomson RB, Jr. Unstable vancomycin heteroresistance is common among clinical isolates of methiciliin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2005;43:2494-96.
828. Boyle-Vavra S, Berke SK, Lee JC, Daum RS. Reversion of the Glycopeptide Resistance Phenotype in *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:272-77.
829. Moreira B, Boyle-Vavra S, deJonge BL, Daum RS. Increased production of penicillin-binding protein 2, increased detection of other penicillin-binding proteins, and decreased coagulase activity associated with glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1788-93.

830. Cafiso V, Bertuccio T, Spina D, Purrello S, Blandino G, Stefani S. A Novel ð-Hemolysis Screening Method for Detecting Heteroresistant Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-Intermediate *S. aureus*. J Clin Microbiol 2012;50:1742-44.
831. Maor Y, Rahav G, Belausov N, Ben David D, Smollan G, Keller N. Prevalence and characteristics of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia in a tertiary care center. J Clin Microbiol 2007;45:1511-14.
832. Leonard SN, Rossi KL, Newton KL, Rybak MJ. Evaluation of the Etest GRD for the detection of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides. J Antimicrob Chemother 2009;63:489-92.
833. Yusof A, Engelhardt A, Karlsson A, Bylund L, Vidh P, Mills K et al. Evaluation of a New Etest Vancomycin-Teicoplanin Strip for Detection of Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA), in Particular, Heterogeneous GISA. J Clin Microbiol 2008;46:3042-47.
834. Satola SW, Farley MM, Anderson KF, Patel JB. Comparison of Detection Methods for Heteroresistant Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*, with the Population Analysis Profile Method as the Reference Method. J Clin Microbiol 2011;49:177-83.
835. Zhu Yl, Hu Lf, Mei Q, Cheng J, Liu Yy, Ye Y et al. Testing the mutant selection window in rabbits infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* exposed to vancomycin. J Antimicrob Chemother 2012;67:2700-06.
836. Zhu Yl, Hu Lf, Mei Q, Cheng J, Liu Yy, Ye Y et al. Testing the mutant selection window in rabbits infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* exposed to vancomycin. J Antimicrob Chemother 2012;67:2700-06.
837. Rose WE, Leonard SN, Rossi KL, Kaatz GW, Rybak MJ. Impact of Inoculum Size and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA) on Vancomycin Activity and Emergence of VISA in an In Vitro Pharmacodynamic Model. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:805-7.
838. Rose WE, Knier RM, Hutson PR. Pharmacodynamic effect of clinical vancomycin exposures on cell wall thickness in heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2010;65:2149-54.
839. van Hal SJ, Paterson DL. Systematic Review and Meta-Analysis of the Significance of Heterogeneous Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Isolates. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:405-10.
840. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2004;38:448-51.
841. Fong R, Low J, Koh T, Kurup A. Clinical features and treatment outcomes of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA) in a tertiary care institution in Singapore. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28:983-87.
842 Brown J, Brown K, Forrest A. Vancomycin AUC24/MIC Ratio in Patients with Complicated Bacteremia and Infective Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Its Association with Attributable Mortality during Hospitalization. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:634-38.
843 Horne KC, Howden BP, Grabsch EA, Graham M, Ward PB, Xie S et al. Prospective Comparison of the Clinical Impacts of Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Vancomycin-Susceptible MRSA. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3447-52.
844 Khatib R, Jose J, Musta A, Sharma M, Fakih MG, Johnson LB et al. Relevance of vancomycin-intermediate susceptibility and heteroresistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2011;66:1594-99.
845 Satola SW, Lessa FC, Ray SM, Bulens SN, Lynfield R, Schaffner W et al. Clinical and Laboratory Characteristics of Invasive Infections Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates Demonstrating a Vancomycin MIC of 2 Micrograms per Milliliter: Lack of Effect of Heteroresistant Vancomycin-Intermediate *S. aureus* Phenotype. J Clin Microbiol 2011;49:1583-87.
846 Miyazaki M, Takata T, Yoshimura H, Matsunaga A, Ohta D, Ishikura H et al. Vancomycin Bactericidal Activity as a Predictor of 30-Day Mortality in Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:1819-20.
847 Schweizer ML, Furuno JP, Sakoulas G, Johnson JK, Harris AD, Shardell MD et al. Increased Mortality with Accessory Gene Regulator (agr) Dysfunction in *Staphylococcus aureus* among Bacteremic Patients. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:1082-87.
848 Tenover FC. The quest to identify heterogeneously resistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strains. Int J Antimicrob Agents 2010;36:303-6.
849 Lalueza A, Chaves F, San Juan R, Daskalaki M, Otero JJ, Aguado J. Is High Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration a Good Marker to Predict the Outcome of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia? J Infect Dis 2010;201:311-12.
850 Rudkin JK, Edwards AM, Bowden MG, Brown EL, Pozzi C, Waters EM et al. Methicillin Resistance Reduces the Virulence of Healthcare-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* by Interfering With the agr Quorum Sensing System. J Infect Dis 2012;205:798-806.
851 Peleg A, Monga D, Pillai S, Mylonakis E, Moellering J, Eliopoulos G. Reduced Susceptibility to Vancomycin Influences Pathogenicity in *Staphylococcus aureus* Infection. J Infect Dis 2009;199:532-36.
852 Shelburne SA, Musher DM, Hulten K, Ceasar H, Lu MY, Bhaila I et al. In vitro killing of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with drug combinations. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4016-19.
853 Watanakunakorn C, Tisone JC. Synergism between vancomycin and gentamicin or tobramycin for methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Antimicrob Agents Chemother 1982;22:903-5.
854 Houlihan HH, Mercier RC, Rybak MJ. Pharmacodynamics of vancomycin alone and in combination with gentamicin at various dosing intervals against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected fibrin-platelet clots in an in vitro infection model. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2497-501.
855 Perdikaris G, Giamarellou H, Pefanis A, Donta I, Karayiannakos P. Vancomycin or vancomycin plus netilmicin for methicillin- and gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* aortic valve experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2289-94.
856 Mulazimoglu L, Drenning SD, Muder RR. Vancomycin-gentamicin synergism revisited: effect of gentamicin susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1534-35.

857 Yamaoka T. The bactericidal effects of anti-MRSA agents with rifampicin and sulfamethoxazole-trimethoprim against intracellular phagocytized MRSA. Journal of Infection and Chemotherapy 2007;13:141-46.
858 Berthoin K, Ampe E, Tulkens PM, Carryn S. Correlation between free and total vancomycin serum concentrations in patients treated for Gram-positive infections. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009;34:555-60.
859 Máiz L, Cantón R, Mir N, Baquero F, Escobar H. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1998;26:287-89.
860 Gradon JD, Wu EH, Lutwick LI. Aerosolized vancomycin therapy facilitating nursing home placement. Ann Pharmacother 1992;26:209-10.
861 Hayes D, Jr., Murphy BS, Mullett TW, Feola DJ. Aerosolized vancomycin for the treatment of MRSA after lung transplantation. Respirology 2010;15:184-86.
862 Weathers LMD, Riggs DMD, Santeiro MP, Weibley REM. Aerosolized vancomycin for treatment of airway colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ped Infect Dis 1990;9:220.
863 Lamer C, de B, V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:281-86.
864 Georges H, Leroy O, Alfandari S, Guery B, Roussel-Delvallez M, Dhennain C et al. Pulmonary disposition of vancomycin in critically ill patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:385-88.
865 Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. J Antimicrob Chemother 1996;38:865-69.
866 Caricato A, Antonelli M. Levels of vancomycin in the cerebral interstitial fluid after severe head injury: reply to letter by Magnoni et al. Intensive Care Med 2006;32:1095.
867 Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1356-58.
868 Cabellos C, Martinez-Lacasa J, Martos A, Tubau F, Fernandez A, Viladrich PF et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2158-60.
869 Jorgenson L, Reiter PD, Freeman JE, Winston KR, Fish D, McBride LA et al. Vancomycin disposition and penetration into ventricular fluid of the central nervous system following intravenous therapy in patients with cerebrospinal devices. Pediatr Neurosurg 2007;43:449-55.
870. Ferencz JR, Assia EI, Diamantstein L, Rubinstein E. Vancomycin concentration in the vitreous after intravenous and intravitreal administration for postoperative endophthalmitis. Arch Ophthalmol 1999;117:1023-27.
871. Graziani AL, Lawson LA, Gibson GA, Steinberg MA, MacGregor RR. Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone. Antimicrob Agents Chemother. 1988;32:1320-1322.
872. Skhirtladze K, Hutschala D, Fleck T, Thalhammer F, Ehrlich M, Vukovich T et al. Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1372-75.
873. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet 2004;43:925-42.
874. Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, Birmingham MC, Schentag JJ. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. Am J Health Syst Pharm 2000;57 Suppl 2:S4-S9.
875. Shime N, Kosaka T, Fujita N. The importance of a judicious and early empiric choice of antimicrobial for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:1475-79.
876. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, McKinnon PS, Ritchie DJ, Micek ST et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. Chest 2006;130:947-55.
877. Zelenitsky S, Alkurdi N, Weber Z, Ariano R, Zhanel G. Preferential Emergence of Reduced Vancomycin Susceptibility in Health Care-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates during Continuous-Infusion Vancomycin Therapy in an In Vitro Dynamic Model. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3627-30.
878. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, Pimentel JM. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. International Journal of Antimicrobial Agents. 2012;39:420-423.
879. Ocampos-Martinez E, Penaccini L, Scolletta S, Abdelhadii A, Devigili A, Cianferoni S et al. Determinants of early inadequate vancomycin concentrations during continuous infusion in septic patients. Int J Antimicrob Agents 2012;39:332-37.
880. Patanwala AE, Norris CJ, Nix DE, Kopp BJ, Erstad BL. Vancomycin dosing for pneumonia in critically ill trauma patients. J Trauma. 2009;67:802-4.
881. Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years. J Antimicrob Chemother 2012;67:1305-10.
882. Hall II RG, Payne KD, Bain AM, Rahman AP, Nguyen ST, Eaton SA et al. Multicenter Evaluation of Vancomycin Dosing: Emphasis on Obesity. The American Journal of Medicine. 2008;121:515-18.
883. Vance-Bryan K, Guay DR, Gilliland SS, Rodvold KA, Rotschafer JC. Effect of obesity on vancomycin pharmacokinetic parameters as determined by using a Bayesian forecasting technique. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:436-40.
884. Buelga DS, Del Mar Fernández de Gatta, Herrera EV, Domínguez-Gil A, García MJ. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:4934-41.
885. Chung J, Oh JM, Cho EM, Jang HJ, Hong SB, Lim CM et al. Optimal dose of vancomycin for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in critically ill patients. Anaesth Intensive Care 2011;39:1030-37.
886. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. J Antimicrob Chemother 2009;63:1050-1057.

887. del Mar Fernández-de-Gatta-Garcia M, Revilla N, Calvo M, Domínguez-Gil A, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. Intensive Care Medicine. 2007;33:279-85.
888. Kees MG, Vögeler S, Hilpert JW. Initial dosing of vancomycin in critically ill patients. Int J Antimicrob Agents 2011;38:91-92.
889. Wang JT, Fang CT, Chen YC, Chang SC. Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. J Antimicrob Chemother 2001;47:246.
890. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009;66:82-98.
891. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J, Moellering R, Craig W, Billeter M et al. Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis 2009;49:325-27.
892. Reynolds DC, Waite LH, Alexander DP, Deryke CA. Performance of a vancomycin dosage regimen developed for obese patients. Am J Health Syst Pharm 2012;69:944-50.
893. Cataldo MA, Tacconelli E, Pea F, Petrosillo N. Vancomycin Way of Administration: Where is the Evidence? Clin Infect Dis 2011;53:308-10.
894. Entenza JM, Veloso TR, Vouillamoz J, Giddey M, Moreillon P. Failure of Vancomycin Continuous Infusion against Experimental Endocarditis Due to Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:385-87.
895. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2012;67:17-24.
896. Wysocki M, Thomas F, Wolff M, Pean Y, Ravaud Y, Herman B. Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. J Antimicrob Chemother. 1995;35:352-54.
897. Jeurissen A, Sluyts I, Rutsaert R. A higher dose of vancomycin in continuous infusion is needed in critically ill patients. Int J Antimicrob Agents 2011;37:75-77.
898. Ingram PR, Lye DC, Fisher DA, Goh WP, Tam VH. Nephrotoxicity of continuous versus intermittent infusion of vancomycin in outpatient parenteral antimicrobial therapy. Int J Antimicrob Agents 2009;34:570-574.
899. Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. Clin Microbiol Infect 2006;12:92-95.
900. James JK, Palmer SM, Levine DP, Rybak MJ. Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:696-700.
901. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2460-67.
902. Verrall AJ, Llorin R, Tam VH, Lye DC, Sulaiman Z, Zhong L et al. Efficacy of continuous infusion of vancomycin for the outpatient treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. J Antimicrob Chemother 2012. En prensa
903. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2704-9.
904. Panday PN, Sturkenboom M. Continuous Infusion of Vancomycin Less Effective and Safe than Intermittent Infusion, Based on Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Principles. Clin Infect Dis 2009;49:1964-65.
905. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. J Antimicrob Chemother 2008;62:168-71.
906. Pea F, Viale P. Should the currently recommended twice-daily dosing still be considered the most appropriate regimen for treating MRSA ventilator-associated pneumonia with vancomycin? Clin Pharmacokinet 2008;47:147-52.
907. Lodise T, Patel N, Lomaestro B, Rodvold K, Drusano G. Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients. Clin Infect Dis 2009;49:507-14.
908. Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing Vancomycin Serum Trough Concentrations and Incidence of Nephrotoxicity. Am J Med 2010;123:1143-49.
909. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. Clin Ther 2007;29:1107-15.
910. Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J et al. Relationship between Vancomycin Trough Concentrations and Nephrotoxicity: a Prospective Multicenter Trial. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:5475-79.
911. Hermsen ED, Hanson M, Sankaranarayanan J, Stoner JA, Florescu MC, Rupp ME. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. Expert Opin Drug Saf 2009;9:9-14.
912. Goetz MB, Sayers J. Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. J Antimicrob Chemother 1993;32:325-34.
913. Cosgrove S, Vigliani G, Campion M, Fowler J, Abrutyn E, Corey G et al. Initial Low-Dose Gentamicin for *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis Is Nephrotoxic. Clin Infect Dis 2009;48:713-21.
914. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger Vancomycin Doses (at Least Four Grams per Day) Are Associated with an Increased Incidence of Nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1330-1336.
915. Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. Int J Antimicrob Agents 2011;37:95-101.
916. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. J Am Soc Nephrol 2005;16:3365-70.
917. Arshad S, Shoyinka A, Chen A, Jacobsen G, Zervos M. Evaluation of vancomycin serum trough concentrations and outcomes in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Int J Antimicrob Agents 2012;40:474-75.

918. Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: We Can't Get There from Here. Clin Infect Dis 2011;52:969-74.
919. Vandecasteele SJ, De Bacquer D, De Vriese AS. Implementation of a Dose Calculator for Vancomycin to Achieve Target Trough Levels of 15-20 microg/mL in Persons Undergoing Hemodialysis. Clin Infect Dis 2011;53:124-29.
920. Healy DP, Sahai JV, Fuller SH, Polk RE. Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1- and 2-hour infusions. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:550-554.
921. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin Ototoxicity: a Reevaluation in an Era of Increasing Doses. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:483-86.
922. Levine DP. Vancomycin: A History. Clin Infect Dis 2006;42:S5-S12.
923. Lodise TP, Jr., McKinnon PS, Levine DP, Rybak MJ. Impact of Empirical-Therapy Selection on Outcomes of Intravenous Drug Users with Infective Endocarditis Caused by Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3731-33.
924. Gonzalez C, Rubio M, Romero-Vivas J, Gonzalez M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. Clin Infect Dis 1999;29:1171-77.
925. Chang FY, Peacock JE, Jr., Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. Medicine (Baltimore) 2003;82:333-39.
926. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK, Jr., Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2007;44:190-196.
927. Fowler VG, Jr., Kong LK, Corey GR, Gottlieb GS, McClelland RS, Sexton DJ et al. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia: pulsed-field gel electrophoresis findings in 29 patients. J Infect Dis 1999;179:1157-61.
928. Fowler VG, Jr., Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. Clin Infect Dis 1998;27:478-86.
929. Khatib R, Johnson LB, Fakih MG, Riederer K, Khosrovaneh A, Shamse TM et al. Persistence in *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome. Scand J Infect Dis 2006;38:7-14.
930. Siegman-Igra Y, Reich P, Orni-Wasserlauf R, Schwartz D, Giladi M. The role of vancomycin in the persistence or recurrence of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Scand J Infect Dis 2005;37:572-78.
931. Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakih MG, Johnson LB. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:181-85.
932. Khatib R, Johnson LB, Sharma M, Fakih MG, Ganga R, Riederer K. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: Incidence and outcome trends over time. Scan J Infect Dis 2009;41:4-9.
933. Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh Md et al. Outcome of Vancomycin Treatment in Patients with Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:192-97.
934. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic Pneumonia Due to *Staphylococcus aureus*: A Comparison of Disease Caused by Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible Organisms. Clin Infect Dis 1999;29:1171-77.
935. Turnidge JD, Kotsanas D, Munckhof W, Roberts S, Bennett CM, Nimmo GR et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a major cause of mortality in Australia and New Zealand. Med J Aust 2009;191:368-73.
936. Soriano A, Martinez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martinez A et al. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2000;30:368-73.
937. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003;36:53-59.
938. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wollf M, Trouillet JL, Gibert C et al. Impact of Methicillin Resistance on Outcome of *Staphylococcus aureus* Ventilator-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:786-92.
939. Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, Garrouste-Org, Jamali S, Mourvillier B et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? Clin Infect Dis. 2005;41:1224-31.
940. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. J Antimicrob Chemother 2003;51:1261-68.
941. Dombrowski JC, Winston LG. Clinical failures of appropriately-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. J Infect 2008;57:110-115.
942. Adem PV, Montgomery CP, Husain AN, Koogler TK, Arangelovich V, Humilier M et al. *Staphylococcus aureus* sepsis and the Waterhouse-Friderichsen syndrome in children. N Engl J Med 2005;353:1245-51.
943. Lobo LJ, Reed KD, Wunderink RG. Expanded Clinical Presentation of Community-Acquired MRSA Pneumonia. Chest 2010;138:130-136.
944. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:1227-31.
945. Fernandez Guerrero ML, de Gorgolas M. Comparative activity of cloxacillin and vancomycin against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. J Antimicrob Chemother 2006;58:1066-69.
946. Pfausler B, Haring HP, Kampfl A, Wissel J, Schober M, Schmutzhard E. Cerebrospinal fluid (CSF) pharmacokinetics of intraventricular vancomycin in patients with staphylococcal ventriculitis associated with external CSF drainage. Clin Infect Dis 1997;25:733-35.
947. Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampl A, Engelhardt K, Schober M et al. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. J Neurosurg 2003;98:1040-1044.
948. Lifshitz T, Lapid-Gortzak R, Finkelman Y, Klemperer I. Vancomycin and ceftazidime incompatibility upon intravitreal injection. Br J Ophthalmol 2000;84:117-18.
949. Fiscella RG. Physical incompatibility of vancomycin and ceftazidime for intravitreal injection. Arch Ophthalmol 1993;111:730.
950. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Bolger AF, Levison

ME et al. Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005;111:e394-e434.

951. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 2012;67:269-89.
952. Nguyen HA, Grellet J, Dubois V, Saux MC, Quentin C. Factors compromising the activity of moxifloxacin against intracellular *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 2007;59:755-58.
953. Murillo O, Domenech A, Garcia A, Tubau F, Cabellos C, Gudiol F et al. Efficacy of high doses of levofloxacin in experimental foreign-body infection by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:4011-17.
954. Venezia RA, Domaracki BE, Evans AM, Preston KE, Graffunder EM. Selection of high-level oxacillin resistance in heteroresistant *Staphylococcus aureus* by fluoroquinolone exposure. J Antimicrob Chemother 2001;48:375-81.
955. Dalhoff A, Schubert S. Dichotomous selection of high-level oxacillin resistance in *Staphylococcus aureus* by fluoroquinolones. Int J Antimicrob Agents 2010;36:216-21.
956. Bisognano C, Vaudaux PE, Lew DP, Ng EY, Hooper DC. Increased expression of fibronectin-binding proteins by fluoroquinolone-resistant *Staphylococcus aureus* exposed to subinhibitory levels of ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:906-13.
957. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. Emerg Infect Dis 2003;9:1415-22.
958. Harbarth S, Liassine N, Dharan S, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2000;31:1380-1385.
959. Schneider-Lindner V, Delaney D, Dial S, Dascal A, Suissa S. Antimicrobial drugs and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United Kingdom. Emerg Infect Dis 2007;13:994-1000.
960. Kiem S, Schentag JJ. Interpretation of Antibiotic Concentration Ratios Measured in Epithelial Lining Fluid. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:24-36.
961. Schrenzel J, Harbarth S, Schockmel G, Genne D, Bregenzer T, Flueckiger U et al. A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection. Clin Infect Dis 2004;39:1285-92.
962. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. Am J Med 1996;101:68-76.
963. Ruotsalainen E, Jarvinen A, Koivula I, Kauma H, Rintala E, Lumio J et al. Levofloxacin does not decrease mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia when added to the standard treatment: a prospective and randomized clinical trial of 381 patients. J Intern Med 2006;259:179-90.